



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

ABORDAGEM AO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA DO
HIPERTIROIDISMO FELINO: ESTUDO DE 10 CASOS

BEATRIZ MARIA DE LIMA CORREIA MADEIRA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Ana Mafalda Gonçalves Félix Lourenço

Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

Dra. Elsa Maria Rodrigo Pereira

ORIENTADOR

Dra. Elsa Maria Rodrigo Pereira

COORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

2018

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

ABORDAGEM AO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA DO
HIPERTIROIDISMO FELINO: ESTUDO DE 10 CASOS

BEATRIZ MARIA DE LIMA CORREIA MADEIRA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Ana Mafalda Gonçalves Félix Lourenço

Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

Dra. Elsa Maria Rodrigo Pereira

ORIENTADOR

Dra. Elsa Maria Rodrigo Pereira

COORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

2018

LISBOA

Aos meus Pais,
por me ensinarem a lutar
pelos meus sonhos e nunca desistir.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Elsa Pereira, orientadora da tese e estágio, por me ter aceite como estagiária, pela sua disponibilidade, partilha de conhecimentos, apoio e motivação desde sempre. Pelo seu contributo para o meu desenvolvimento pessoal e profissional, um grande obrigada.

Ao professor Doutor José Sales Luís, co-orientador desta tese, pela disponibilidade, apoio e orientação durante a realização deste trabalho.

À equipa das clínicas do grupo Elsa Pereira pelo profissionalismo, acolhimento, e por todos os conhecimentos transmitidos. Um especial obrigada às Médicas Veterinárias Filipa Inácio e Carlota Guerreiro, Enfermeira Marta Pinto e Auxiliar Patrícia Galhanas.

O maior obrigado aos meus pais, sem os quais a concretização deste sonho não teria sido possível, que tanto me viram cair e nunca se cansaram de me levantar. Por acreditarem nos meus sonhos e ambições. Obrigada!

Aos meus avós Alice, Manuel, Rosa e Luís pelo amor e apoio incondicional.

À minha família incrível por toda a confiança e motivação, e por me exigirem sempre mais e melhor.

Ao Nuno, pelo seu espírito crítico e ajuda, paciência e companheirismo. Pela partilha de todas as vitórias e por fazer parte da minha vida.

À Maria, mesmo que numa fase final, por todos os momentos e as palavras de incentivo.

À Bali e Nôa por me distraírem, mesmo quando não era preciso. Por toda a ternura e carinho.

Ao Sebastião, por sempre me lembrar a razão deste sonho.

Por fim, agradeço a todos os que de alguma maneira me auxiliaram neste percurso e não mencionei.

RESUMO

Abordagem ao diagnóstico e terapêutica do Hipertiroidismo Felino

O hipertiroidismo felino é uma patologia endócrina que afeta maioritariamente felinos adultos e geriátricos, envolvendo vários sistemas e originando uma diversidade de sinais clínicos e laboratoriais.

Pretendeu-se com esta investigação rever 10 casos clínicos de hipertiroidismo nos pressupostos clínicos de diagnóstico e refletir sobre a eficácia das diferentes propostas terapêuticas.

Foram incluídos no estudo todos os gatos com diagnóstico de hipertiroidismo felino durante o período de Novembro de 2017 a Abril de 2018. Foram admitidos 10 gatos, 5 machos e 5 fêmeas, com uma idade média de 14 anos, sendo que as fêmeas foram diagnosticadas numa idade significativamente superior à dos machos. Não se verificou prevalência de género, todos os gatos apresentavam um estilo de vida *indoor* e eram da raça Doméstico de pêlo curto. Ao diagnóstico, os sinais clínicos e laboratoriais mais frequentes foram a hipertensão, a perda de peso, o volume corpuscular médio aumentado e alanina aminotransferase aumentada. A alteração ecocardiográfica mais frequente foi o aumento da espessura do septo interventricular em diástole. Após o início do tratamento farmacológico ou da dieta verificou-se que todos os gatos aumentaram significativamente de peso, a maioria normalizou os valores de T4 total um mês depois, diminuíram os valores de ALT, ureia e PAS. Foi realizada tiroidectomia unilateral em seis gatos. Histopatologicamente, três eram carcinomas e dois eram adenomas, não tendo sido caracterizada a peça cirúrgica de um sujeito. Três (um adenoma e dois carcinomas) recidivaram num período de 3 meses. A tiroidectomia foi eficaz a normalizar ao fim de duas semanas os valores de T4, não normalizados com a terapêutica farmacológica. As terapêuticas farmacológica e cirúrgica nesta amostra revelaram o mesmo efeito na maioria dos parâmetros avaliados nesta amostra.

Palavras chave: Tiróide, Hipertiroidismo felino, Diagnóstico, Terapêutica

ABSTRACT

Approach to the diagnosis and therapy of Feline Hyperthyroidism

Feline hyperthyroidism is an endocrine disease of geriatric and adult cats and affects various systems, leading to a diversity of clinical and laboratory signs. It was intended with this study to reflect on the clinical assumptions for the diagnosis of feline hyperthyroidism as well as to reflect on the effectiveness of the different therapeutic proposals. All cats with a diagnosis of feline hyperthyroidism during the period from November 2017 to April 2018 were included in the study. Ten cats, 5 males and 5 females, with a mean age of 14 years, were admitted to the study, and females were diagnosed at a significantly higher age than males. There was no gender prevalence, all cats had an indoor lifestyle and were domestic shorthair breed. At diagnosis, the most frequent clinical and laboratory signs were hypertension, weight loss, increased mean corpuscular volume and increased ALT. The most frequent echocardiographic alterations were the increase of the interventricular septum thickness in diastole. After initiating medical or diet management it was found that all cats increased significantly in weight, most normalized total T4 values one month later and decreased ALT, urea and systolic arterial pressure values. Unilateral thyroidectomy was performed in six cats. Histopathologically, three were carcinomas and two were adenomas, and one was not characterized. Three (one adenoma and two carcinomas) recurred within 3 months. Thyroidectomy was effective at normalizing the T4 values after two weeks, which was not observed in those animals medical treated. Pharmacological and surgical therapies in this sample revealed the same effect in most of the parameters evaluated in this sample.

Key words: Thyroid, Feline Hyperthyroidism, Diagnosis, Therapeutics

ÍNDICE

Índice de figuras	ix
Índice de tabelas	x
Índice de gráficos	xii
Lista de abreviaturas e siglas	xiii
Estágio curricular	xiv
Introdução	xv
Capítulo I – Revisão Bibliográfica	1
1. Glândula Tiroide	1
1.1. Anatomia da glândula tiroide	1
1.2. Fisiologia da glândula tiroide	2
1.2.1. Síntese das hormonas tiroideias	2
1.2.2. Excreção das hormonas tiroideias	3
1.2.3. Transporte e metabolização das hormonas tiroideias	3
1.2.4. Regulação das hormonas tiroideias	4
1.2.5. Função das hormonas tiroideias	5
2. Hipertiroidismo	5
2.1. Histopatologia	6
2.2. Etiopatogenia	7
2.2.1. Fatores genéticos	7
2.2.2. Idade	8
2.2.3. Raça	8
2.2.4. Género	9
2.2.5. Fatores nutricionais	9
2.2.5.1. Iodo	9
2.2.5.2. Selénio	10
2.2.5.3. Isoflavonas da soja	10
2.2.6. Fatores disruptores da tiroide	11
2.2.6.1. Bisfenol A	11
2.2.6.2. Éteres difenílicos polibromados (PBDEs)	11
2.3. Apresentação clínica	12
2.3.1. Anamnese e exame físico	13
2.3.1.1. Perda de peso	13
2.3.1.2. Polifagia/anorexia	14
2.3.1.3. Poliúria/Polidipsia (PU/PD)	14
2.3.1.4. Fraqueza e letargia	15
2.3.1.5. Alterações neurológicas e comportamentais	15
2.3.1.6. Alterações gastrointestinais	16
2.3.1.7. Alterações dermatológicas	16
2.3.1.8. Alterações respiratórias	16
2.3.1.9. Alterações cardiovasculares	17
2.3.1.10. <i>Thyroid storm</i>	18
2.3.1.11. Hipertiroidismo apático	18
2.3.1.12. Massa cervical palpável	18
2.4. Diagnóstico	20
2.4.1. Diagnósticos diferenciais	20
2.4.2. Meios de diagnóstico	20
2.4.2.1. Hematologia	20
2.4.2.2. Bioquímicas Sanguíneas	21
2.4.2.2.1. Enzimas hepáticas	21
2.4.2.2.2. Ureia e creatinina	22

2.4.2.2.3. Metabolismo ósseo alterado	22
2.4.2.2.4. Glucose e frutose	23
2.4.2.3. Urinálise	24
2.4.2.4. Radiografia torácica.....	25
2.4.2.5. Eletrocardiograma (ECG) e ecocardiografia	25
2.4.2.6. Testes de diagnóstico da tireoide	28
2.4.2.6.1. Concentrações serológicas das hormonas tireóideas.....	28
a) Tiroxina total (T4 total) e Triiodotironina (T3)	28
b) Tiroxina livre (fT4)	39
c) Tirotropina (TSH)	30
2.4.2.6.2. Testes dinâmicos da função tireóidea	31
2.4.2.7. Ecografia cervical	31
2.4.2.8. Cintigrafia	33
2.5. Tratamento	34
2.5.1. Fármacos antitireóideos	34
2.5.2. Tireoidectomia	36
2.5.3. Iodo radioativo	40
2.5.4. Dieta restrita em iodo	40
2.6. Prognóstico	41
2.7. Doenças concomitantes	41
2.7.1. Hipertensão	41
2.7.2. Doença renal crónica	43
Capítulo II – Estudo de casos	45
1. Materiais e Métodos	45
1.1. Tipo de estudo e objetivos	45
1.2. Seleção da amostra	46
1.3. Procedimentos	46
1.4. Análise estatística	48
Capítulo III – Resultados e Discussão.....	49
1. 1º Momento: diagnóstico.....	49
a) Idade aquando do diagnóstico e género	49
b) Raça, estilo de vida e dieta.....	50
c) Comorbilidades	50
d) Sinais clínicos	51
e) Sinais laboratoriais.....	53
f) Ecocardiografia	56
g) Ecografia cervical	58
h) Terapêutica instituída	59
2. 2º Momento: Reavaliações pós terapêutica farmacológica ou dietética instituída.....	59
a) Valores do peso corporal ao longo das reavaliações	59
b) T4 total ao longo das reavaliações	61
c) Valores dos parâmetros bioquímicos hepáticos ao longo das reavaliações ..	63
d) Valores dos parâmetros bioquímicos renais ao longo das reavaliações	66
e) Valores da pressão arterial sistólica (PAS) ao longo das reavaliações	68
3. 3º Momento: Reavaliações pós cirúrgicas	70
a) Valores do peso corporal ao longo das reavaliações	71
b) T4 total ao longo das reavaliações	72
c) Valores dos parâmetros bioquímicos hepáticos ao longo das reavaliações...	73
d) Valores dos parâmetros bioquímicos renais ao longo das reavaliações	73
e) Valores da pressão arterial sistólica (PAS) ao longo das reavaliações	75
f) Caracterização histológica da peça cirúrgica	76
4. Análise da eficácia da terapêutica instituída	78
Conclusão	80
Bibliografia	82

Anexos	90
Anexo 1 – Diagnósticos diferenciais do hipertireoidismo felino.....	90
Anexo 2 – Abordagem ao diagnóstico do gato com e sem sintomatologia de hipertireoidismo..	91
Anexo 3 – Estadiamento da doença renal crônica.....	93
Anexo 4 – Comportamento da variável ALT, da variável FAS e da variável ureia de acordo com o valor máximo de referência.....	94
Anexo 5 – Evolução dos valores de ALT dos gatos com valores patológicos entre o diagnóstico e a primeira reavaliação e boxplot representativa da comparação dos valores patológicos da ALT	95

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Caracterização anatómica da glândula tiroide (adaptado de Fossum, 2015).....	1
Figura 2.	Eixo hipotálamo-hipófise-tiroide. Estimulação (+); Inibição (-) (feedback negativo) (adaptado de Greco & Stabenfeldt, 2007)	4
Figura 3.	Gato hipertiroideu observado em consulta (foto original)	13
Figura 4.	Radiografia latero-lateral esquerda de um gato hipertiroideu com insuficiência cardíaca congestiva (retirado de Sangster, Panciera & Abbott, 2013)	25
Figura 5.	Radiografia dorsoventral de um gato hipertiroideu com insuficiência cardíaca congestiva (retirado de Sangster, Panciera & Abbott, 2013)	25
Figuras 6, 7 e 8.	Ecografia cervical de gatos hipertiroideus com adenoma, carcinoma e cistoadenoma respetivamente (imagens originais gentilmente cedidas pela Dra. Elsa Pereira).....	32
Figura 9.	Tiroidectomia de um gato com hipertiroidismo (foto original).....	36
Figura 10.	Técnica da tiroidectomia extracapsular modificada (retirado de Birchard, 2006) ...	37
Figura 11.	Técnica da tiroidectomia intracapsular (Retirado de Birchard, 2006)	38
Figura 12.	Estadiamento da doença renal crónica (Retirado Robertson, 2017)	93
Figura 13.	Abordagem ao diagnóstico do gato com sintomatologia de hipertiroidismo (adaptado de Peterson, 2013)	91
Figura 14.	Abordagem ao diagnóstico do gato sem sintomatologia de hipertiroidismo (adaptado de Peterson, 2013)	92

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1.	Diagnósticos diferenciais para gatos com polifagia e perda de peso (adaptada de Feldman & Nelson 2004)	14
Tabela 2.	Diagnósticos diferenciais do hipertiroidismo felino (Adaptado de Scott-Moncrieff, 2015)	90
Tabela 3.	Média de idades (anos) da totalidade da amostra e de acordo com o género, e teste de <i>Mann-Whitney</i> para comparação de média de idades entre os dois géneros	49
Tabela 4.	Frequência dos sinais clínicos da amostra	51
Tabela 5.	Valores do peso aquando do diagnóstico dos gatos desta amostra	51
Tabela 6.	Valores da pressão arterial sistólica (PAS) aquando do diagnóstico dos gatos desta amostra.....	52
Tabela 7.	Frequência das alterações laboratoriais da amostra	53
Tabela 8.	Valores de T4 total da amostra aquando do diagnóstico ($\mu\text{g/dL}$)	54
Tabela 9.	Valores dos parâmetros laboratoriais hepáticos e renais da amostra aquando do diagnóstico	55
Tabela 10.	Valores dos parâmetros avaliados na ecocardiografia aquando do diagnóstico	57
Tabela 11.	Valores do comprimento, largura e volume das tiroides afetadas da amostra obtidos por ecografia cervical	58
Tabela 12.	Evolução do peso ao longo várias reavaliações realizadas	61
Tabela 13.	Evolução dos valores de T4 ao longo várias reavaliações realizadas no 2º momento	62
Tabela 14.	Evolução dos valores dos parâmetros bioquímicos hepáticos ao longo várias reavaliações realizadas	65
Tabela 15.	Evolução dos valores dos parâmetros bioquímicos renais ao longo várias reavaliações realizadas	66
Tabela 16.	Evolução dos valores de pressão arterial sistólica ao longo várias reavaliações realizadas	68
Tabela 17.	Evolução dos valores do peso ao longo várias reavaliações realizadas no 3º momento	71
Tabela 18.	Evolução dos valores de T4 total ao longo várias reavaliações realizadas no 3º momento	72
Tabela 19.	Evolução dos valores de ureia e creatinina ao longo várias reavaliações realizadas no 3º momento	74

Tabela 20.	Evolução dos valores da pressão arterial sistólica ao longo várias reavaliações realizadas no 3º momento	76
Tabela 21.	Caracterização histopatológica da peça cirúrgica excisada	77
Tabela 22	Análise comparativa da terapêutica farmacológica e cirúrgica	78

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1.	Comportamento da variável ALT de acordo com o valor máximo de referência ...	94
Gráfico 2.	Comportamento da variável FAS de acordo com o valor máximo de referência	94
Gráfico 3.	Comportamento da variável ureia de acordo com o valor máximo de referência ..	94
Gráfico 4.	Boxplot representativa da comparação dos valores de peso corporal entre o diagnóstico e a 1ª reavaliação do segundo momento	60
Gráfico 5.	Evolução dos valores dos parâmetros bioquímicos hepáticos ao longo várias reavaliações realizadas	95
Gráfico 6.	Boxplot representativa da comparação dos valores patológicos da ALT entre o diagnóstico e a 1ª reavaliação do segundo momento	95
Gráfico 7.	Boxplot representativa da comparação dos valores de PAS entre o diagnóstico e a 1ª reavaliação do segundo momento	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

↑ – Aumento

$^{99}\text{TcO}_4$ – pertecnetato radioativo

ALT - Alanina aminotranferase

AMPc - Adenosina cíclica monofosfato

AST - Aspartato aminotransferase

Cx - Cirurgia

DIT – Diiidotirosina

DRC – Doença renal crónica

DVE_d - Diâmetro do ventrículo esquerdo no final da diástole

DVE_s - Diâmetro do ventrículo esquerdo no final da sístole

FAS - Fosfatase alcalina sérica

FPE – fim de período de estágio

fT₄ - Tiroxina livre

G - Gatos da amostra

I¹³¹ ou I¹²³ - Iodo radioativo

IRIS – International renal interest society

LDH - Lactato desidrogenase

MIT – Monoiodotirosina

NIS - Co-transportador sódio-iodeto

PAS – Pressão arterial sistólica

PBDE – Éteres de difenilo polibromado

PD – Polidipsia

PF – Polifagia

PLVE_d – Espessura da parede livre do ventrículo

PP – Perda de peso

PU – Poliúria

PU/PD - Poliúria/Polidipsia

rhTSH - Tirotropina humana recombinante

rT₃ - Triiodotironina reversa

SDMA – dimetilarginina simétrica

SIV - Espessura do septo interventricular

SRAA – sistema renina-angiotensina-aldosterona

T₃ – Triiodotironina

T₄ – Tiroxina

TFG - Taxa de filtração glomerular

TPO - Peroxidase tiroideia

TRH - tiotropina

TSH - Tirotropina hipofisária

VCM - Volume Corpuscular Médio

ESTÁGIO CURRICULAR

O estágio curricular decorreu nas Clínicas Veterinárias do grupo Elsa Pereira entre os dias 1 de Novembro de 2017 e 30 de Abril de 2018, sob orientação da Dra. Elsa Maria Rodrigo Pereira. Deste grupo fazem parte a Clínica Veterinária Elsa Pereira, em Alfragide, um centro de referência em ecografia abdominal e cirurgia de tecidos moles, o Centro Veterinário de Alvalade, em Alvalade, cuja direção clínica, à semelhança da anterior, é da responsabilidade da Dra. Elsa Pereira, auxiliada pela Dra. Carlota Guerreiro e Dra. Filipa Inácio, e a Vetvisão, em Benfica, com direção clínica à responsabilidade da Dra. Ana Paula Resende com colaboração do Dr. Gonçalo Vicente, auxiliados pelo Dr. Miguel Pereira. Em cada clínica existe uma enfermeira e/ou auxiliar de consultório.

Todas as clínicas do grupo têm em média 2 consultórios, sala de espera, sala de cirurgia, internamento, laboratório e sala de banho e tosquiagem, sendo que a clínica de Alfragide dispõe ainda de uma sala de ecografia e radiografia. O horário de funcionamento das clínicas está compreendido entre as 10h e as 20h, encerrando entre as 13h e as 16h para almoço ou possíveis procedimentos cirúrgicos, durante a semana, e entre as 10h e as 14h aos sábados.

Durante o estágio curricular, a estagiária adquiriu competências práticas e teve a oportunidade de reforçar os conhecimentos técnico-científicos adquirido ao longo do curso, bem como de recolher informações sobre o hipertiroidismo felino e acompanhar os gatos afetados por esta patologia. Assistiu e realizou as atividades com o intuito de desenvolver o raciocínio clínico com participação ativa em consultas de medicina interna e preventiva bem como de especialidade, participando em ecografias abdominais e cardíacas, radiografias, cirurgias e acompanhamento de animais internados. Estas atividades incluíram ainda a realização e interpretação de análises hematológicas, bioquímicas, citológicas, histológicas e coprológicas.

A amostra do estudo efetuado em Hipertiroidismo felino que adiante se apresenta, foi recolhida durante este período de estágio.

INTRODUÇÃO

O hipertiroidismo é uma doença multissistémica que resulta da produção excessiva de tiroxina e triiodotironina pela glândula tiroide (Nelson, 2015), considerada a endocrinopatia mais frequentemente diagnosticada na prática clínica de felinos (McLean, Lobetti & Schoeman, 2014). Desenvolve-se essencialmente em gatos adultos e geriátricos, sem relação comprovada com a raça ou sexo do animal (McLean, Lobetti, Mooney, Thompson & Schoeman, 2017; Mooney, 2010). Histopatologicamente, a hiperplasia adenomatosa ou adenoma de um (30%) ou, mais frequentemente, de dois lobos (70%) da tiróide, é a causa mais comum de que deriva o hipertiroidismo (Nelson, 2015; Peterson, 2012). Dado o caráter multissistémico desta patologia, os sinais clínicos apresentados são variáveis, o que torna o diagnóstico desta patologia clinicamente desafiante (Volckaert, Vandermeulen, Daminet, Sauders & Peremans., 2016).

O controlo do hipertiroidismo felino pode ser conseguido através de terapêutica médica, cirúrgica, dietética ou por radioterapia, esta última não disponível em Portugal (Carney, Ward, Balley, Bruyette, Dennis, Fergunson, Hinc & Rucinsky, 2016). A escolha da terapêutica assenta nas características individuais do gato e do proprietário, e da evolução da patologia. Dado o caráter evolutivo da tirotoxicose, é necessário um acompanhamento regular.

A motivação pessoal para a escolha do tema prendeu-se com o facto de o hipertiroidismo felino ser uma patologia frequente na clínica, cujo diagnóstico e apresentação clínica constituem um desafio, bem como o potencial de abordagem quer médico quer cirúrgico.

No primeiro capítulo apresenta-se o enquadramento teórico, que traduz a pesquisa e reflexão crítica sobre o objeto de estudo. O segundo capítulo apresenta os aspetos metodológicos, visando a caracterização da amostra, a forma de recolha e os procedimentos seguidos pelos os resultados emergentes da presente investigação apresentados à luz do modelo teórico descrito no primeiro capítulo, suportados por figuras e tabelas que contribuem para a clarificação e objetivação dos resultados encontrados bem como a sua discussão onde se efetua um cruzamento da presente investigação com os resultados emergentes do estado da arte da investigação no campo do hipertiroidismo felino, na procura da reflexão crítica e conjunta, à qual se associa a evidência da prática clínica durante o período de estágio curricular. Termina-se com uma conclusão que sumariza os resultados mais pertinentes desta investigação com base modelo de trabalho, bem como nos limites e alcances deste trabalho, que são passíveis de serem reequacionados em investigação futura. Seguem-se as referências bibliográficas utilizadas e os anexos.

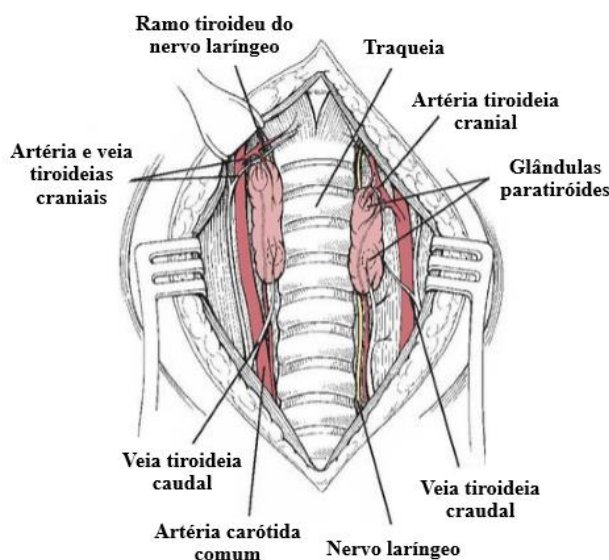
1. GLÂNDULA TIROIDE

1.1. Anatomia da Glândula Tiroide

A glândula tiroide foi descrita detalhadamente pela primeira vez por Versalius, no século XVI. O seu desenvolvimento embriológico está associado ao trato gastrointestinal, o que explica o facto de as glândulas gástricas e salivares concentrarem iodo nas suas secreções (Scott-Moncrieff, 2015b).

No cão e no gato, a glândula tiroide localiza-se na região cervical média e divide-se em dois lobos que se caracterizam por serem estruturas alongadas, acastanhadas e capsulares adjacentes à superfície lateral esquerda e direita da traqueia proximal, entre, aproximadamente, o 3º e 8º anel traqueal (Fossum, 2015; Rijnberk & Kooistra, 2010). Nos gatos saudáveis cada lobo mede entre 1,5 a 2,5 centímetros de comprimento e 0,2 a 0,3 centímetros de largura, ainda que a sua dimensão esteja sujeita à influência de múltiplos fatores, entre eles a quantidade de iodo ingerida na dieta. Não obstante, e devido à sua reduzida dimensão, a glândula tiroide normal não é palpável. A vascularização da glândula tiroide é da responsabilidade da artéria tiroideia cranial, um ramo da carótida comum, da artéria tiroideia caudal, um ramo da artéria braquicefálica que pode estar ausente, e da veia tiroideia caudal, que drena para a veia jugular interna. A drenagem linfática é efetuada para os linfonodos cervicais craniais profundos. A inervação é da responsabilidade do ramo tiroideu do nervo laríngeo (figura 1). (Fossum, 2015; Rijnberk & Kooistra, 2010; Volckaert, et al., 2016).

Figura 1. Caracterização anatômica da glândula tiroide (adaptado de Fossum, 2015)



ipsilateral, e apelida-se de paratiroide externa. A outra, designada por paratiroide interna, está envolvida pelo parênquima da tiroide e localiza-se normalmente no pólo caudomedial. Estas glândulas são responsáveis pela sintetização de paratormona (PTH) responsável pela regulação do metabolismo do cálcio (Fossum, 2015; Parker, Gilor & Chew, 2015)

Dada a sua origem embriológica e relação com o saco aórtico, a existência de tecido tiroideu ectópico não é incomum e pode localizar-se desde a laringe até ao nível do diafragma, incluindo o mediastino (Rijnberk & Kooistra, 2010; Volckaert *et al.*, 2016).

A unidade funcional da tiroide é o folículo, uma esfera de células cujo lúmen é preenchido por um colóide, composto por uma glicoproteína de alto peso molecular, a tiroglobulina. No espaço interfolicular localizam-se as células parafoliculares ou células C, responsáveis por sintetizarem e secretarem calcitonina, uma hormona que regula a concentração de cálcio no sangue e nos ossos (Greco & Stabenfeldt, 2007).

1.2. Fisiologia da Glândula Tiroide

A tiroide tem como principal função sintetizar tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), hormonas encarregues de controlar o metabolismo do organismo (Junqueira & Carneiro, 2013).

1.2.1. Síntese das Hormonas Tiroideias

O processo tem início ao nível gastrointestinal no qual o iodo ingerido na dieta é captado, transformado em iodeto e transportado pela corrente sanguínea (Volckaert *et al.*, 2016). Em seguida, este é transportado ativamente do fluido extracelular para o interior da célula folicular pelo co-transportador sódio-iodeto (NIS), onde é rapidamente oxidado pela peroxidase tiroideia (TPO) num intermediário reativo, que é posteriormente incorporado nos resíduos de tirosina da tiroglobulina. A peroxidase tiroideia cataliza também a iodação destes resíduos, que resulta na formação da monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT). Estas vão sofrer oxidação e dar origem a iodotironinas biologicamente ativas: a T3 e T4. Estas moléculas, ligadas à tiroglobulina, vão ser armazenadas no lúmen folicular (Rijnberk & Kooistra, 2010; Scott-Moncrieff, 2015). Este armazenamento permite à glândula tiroide ter uma grande reserva hormonal e superar períodos de insuficiência de iodeto sem que a produção de hormonas tiroideias seja imediatamente afetada (Greco & Stabenfeldt, 2007).

1.2.2. Excreção das Hormonas Tiroideias

Para que haja secreção sanguínea das hormonas tiroideias, a tiroglobulina necessita de reentrar na célula e sofrer proteólise. Para que esta ocorra, os pseudópodes, projeções da membrana plasmática, da superfície apical da célula envolvem uma porção de colóide do lúmen folicular, que entra no citoplasma por endocitose. Cada porção de colóide é envolvida por uma membrana derivada da membrana apical da célula e combinada com um lisossoma. Os fagolisossomas migram para a área basal da célula, enquanto as proteases lisossomais hidrolisam a tiroglobulina. Este processo proteolítico provoca a libertação de T3 e T4, bem como das iodotirosinas inativas, péptidos e aminoácidos individuais, o que permite às hormonas tiroideias entrarem na circulação sanguínea. A maior parte das iodotirosinas libertadas, moniodotirosina e diiodotirosina, são deiodizadas, libertando iodeto que pode ser reutilizado para a iodização da tiroglobulina ou difundido para a circulação (Rijnberk & Kooistra, 2010; Scott-Moncrieff, 2015b).

1.2.3. Transporte e Metabolização das Hormonas Tiroideias

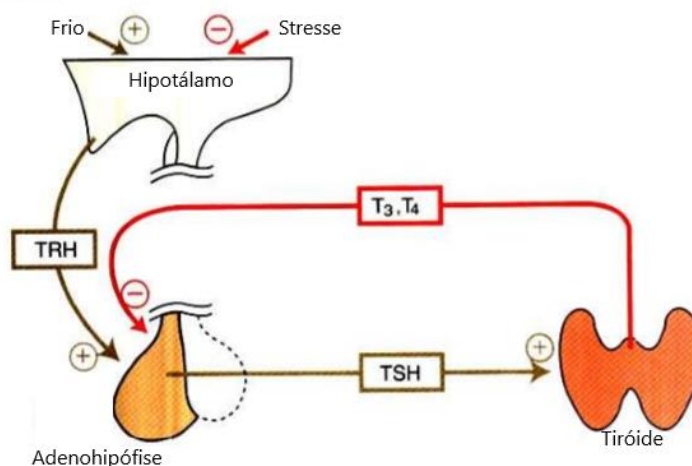
No plasma, a T3 e a T4 encontram-se ligadas a proteínas, principalmente à globulina de ligação às hormonas tiroideias, na espécie canina, e à pré-albumina, na espécie felina, verificando-se que menos de 1% destas hormonas se encontra na sua forma livre. Apenas a forma livre das hormonas tiroideias entra nas células para produzir efeitos biológicos e participar na regulação da função da glândula tiroide. A T3 entra e atua mais rapidamente nas células e é 3 a 5 vezes mais potente que a T4 (Junqueira & Carneiro, 2013; Scott-Moncrieff, 2015b).

A maior parte do percurso do metabolismo da T4 é a deiodização progressiva da molécula. Cerca de 80 % da tiroxina secretada é deiodizada em triiodotironina (T3) ou em triiodotironina reversa (rT3), predominantemente no rim, fígado e músculo esquelético. Caso a deiodização ocorra no anel externo da iodotironina deiodinase forma-se T3, enquanto que se ocorrer no anel interno forma-se rT3. Uma vez que a conversão de T4 em T3 aumenta a atividade biológica e a conversão de T4 em rT3 tem o efeito oposto, o local de deiodização é um passo regulador fundamental na determinação da atividade biológica da hormona tiroideia (Junqueira & Carneiro, 2013; Rijnberk & Kooistra, 2010). A formação da triiodotironina reversa ocorre essencialmente em animais neonatos, em situações de défice de ingestão proteica, hepatopatia, nefropatia, febre, entre outras, provocando uma atenuação dos efeitos metabólicos das hormonas tiroideias nos tecidos periféricos (Capen, 2004).

1.2.4. Regulação das Hormonas Tiroideias

O principal modulador da concentração de tirosina e triiodotironina é a tirotropina hipofisária (TSH), uma hormona secretada pela *pars distalis* da hipófise sob estimulação da hormona libertadora de tirotropina (TRH). A secreção de TSH é modulada por um mecanismo de feedback negativo (figura 2). Quando a concentração sanguínea de hormonas tiroideias diminui, o hipotálamo é ativado e liberta TRH no sistema portal da adenohipófise, o que estimula a secreção de TSH e leva as tiroides a aumentarem a produção de co-transportador sódio-iodeto (NIS) e produção e libertação de hormonas. Ao nível da pituitária é principalmente a T3, produzida localmente pela monodeiodização da T4, que inibe a secreção de TSH. Tal como todas as hormonas pituitárias, a TSH é libertada de forma pulsátil, embora a flutuação da sua concentração plasmática seja mínima, principalmente no estado eutiroideu (Rijnberk & Kooistra, 2010; Scott-Moncrieff, 2015b; Volckaert *et al.*, 2016).

Figura 2. Eixo hipotálamo-hipófise-tiroide. Estimulação (+); Inibição (-) (feedback negativo) (adaptado de Greco & Stabenfeldt, 2007).



A TSH estimula a tiroide interagindo com o seu recetor na superfície das células foliculares, que resulta na ativação de proteínas G, responsáveis por controlar a concentração de adenosina cíclica monofosfato (AMPC) nas células da tiroide. A ativação e subsequente elevação das concentrações de adenosina cíclica monofosfato intracelulares resulta no crescimento e diferenciação das células da tiroide, bem como da secreção das hormonas tiroideias. As proteínas G relacionadas com o recetor podem ser estimuladoras (Gs) ou inibitórias (Gi), sendo que as primeiras causam a ativação de adenilciclase e elevação da concentração das AMPC, enquanto que as segundas inibem a adenilciclase e diminuem a concentração das AMPC (Moura & Vidal, 2011; Ward, Windham & Dise, 2010). A secreção de TSH aumenta com a exposição ao frio e diminui com a exposição ao calor ou em respostas ao stress (Junqueira & Carneiro, 2013).

A própria tiroide tem mecanismos de autorregulação igualmente responsáveis pela regulação da absorção de iodeto e síntese das hormonas tiroideias. São exemplos destes mecanismos de autorregulação a diminuição da ionização da tiroglobulina, alterações na sensibilidade à estimulação

pela TSH e o aumento do rácio de secreção de T3 e T4 em períodos de insuficiência de iodo (Rijnberk & Kooistra, 2010).

1.2.5. Função das Hormonas Tiroideias

As hormonas tiroideias têm essencialmente a responsabilidade de auxiliar o organismo na utilização de energia, manutenção da temperatura e preservação do correto funcionamento dos órgãos vitais. Estão profundamente envolvidas em processos orgânicos de extrema importância como o desenvolvimento, crescimento e metabolismo, essencialmente a nível catabólico, desempenhando um papel fundamental no desenvolvimento cerebral fetal e neonatal bem como no aumento de atividade do metabolismo basal, que leva ao incremento da produção de calor corporal, por aumento do consumo de oxigénio, do metabolismo lipídico, proteico e dos carboidratos, da conversão do colesterol, da glicólise, gluconeogénese e absorção intestinal da glucose, entre outros. Para além dos processos supracitados, apresentam ainda efeitos notórios no sistema nervoso e cardiovascular. Pensa-se que tal ocorra pelo aumento do número e afinidade dos recetores β -adrenérgicos e catecolaminérgicos que leva ao aumento da frequência cardíaca, output cardíaco e transmissão nervosa (Medrano & Hua, 2016; Mooney, 2010; Scott-Moncrieff, 2015b; Volckaert *et al.*, 2016).

2. HIPERTIROIDISMO

O hipertiroidismo ou tirotoxicose é um distúrbio multissistémico que resulta da excessiva produção e secreção de tiroxina e triiodotironina pela glândula tiroide, consequência de alterações intrínsecas em um ou ambos os lobos da tiroide (Nelson, 2015).

Na espécie felina, foi descrita pela primeira vez em 1979 e 1980 por investigadores de Nova York e Boston, sendo, atualmente, considerada a endocrinopatia mais comum nos gatos bem como a mais frequentemente diagnosticada na prática clínica de pequenos animais em muitos países do mundo (McLean *et al.*, 2014).

Desde a sua descoberta tem-se verificado um progressivo aumento da sua incidência. Fatores como uma maior consciencialização para a existência desta patologia, a criação de métodos de diagnóstico específicos, como a quantificação da concentração sanguínea das hormonas tiroideias, e o aumento da esperança média de vida da população felina, influenciam também, para além do aumento real, a prevalência do hipertiroidismo felino (McLean *et al.*, 2014; Scott-Moncrieff, 2015a).

2.1. Histopatologia

O hipertireoidismo é maioritariamente resultado de uma alteração primária autónoma da própria glândula, que geralmente deriva de uma hiperplasia adenomatosa multinodular, mais frequentemente, ou de um adenoma, correspondendo a 95% dos casos diagnosticados (McLean, et al., 2017; Peterson, 2012; Scott-Moncrieff, 2015a). Volckaert *et al.* (2016) referem valores percentuais de prevalência de 70-75% para a hiperplasia adenomatosa multinodular e de 20-25% para os adenomas. São bilaterais em cerca de 70% dos casos e unilaterais nos restantes 30% (Nelson, 2015; Peterson, 2012).

Os adenomas são normalmente massas únicas, geralmente envolvidos por uma fina cápsula fibrosa, e podem comprimir o tecido tiroideu normal circundante. Em adenomas de grandes dimensões estão muitas vezes presentes focos de mineralização, necrose e degenerescência quística, podendo, raramente, formar-se cistoadenomas preenchidos de líquido (Scott-Moncrieff, 2015a). A hiperplasia adenomatosa multinodular caracteriza-se pela presença de um ou mais focos de tecido hiperplásico que pode, por vezes, formar nódulos cujo diâmetro oscila entre 1mm e 3 cm (Peterson, 2012, 2014). Aparentemente, não existe nenhuma diferença clínica relevante entre as duas alterações histológicas e ambas podem coexistir no mesmo lobo (Scott-Moncrieff, 2015a).

As células foliculares que circundam os adenomas ou os nódulos hiperplásicos encontram-se geralmente atrofiadas e maioritariamente inativas (Rijnberk & Kooistra, 2010; Scott-Moncrieff, 2015a).

Os carcinomas da tiroide, que têm uma prevalência inferior a 5%, podem ser variáveis na sua apresentação clínica podendo surgir desde tumores bem capsulados, móveis e clinicamente indistinguíveis da neoplasia benigna a massas tiroideias, localmente invasivas (tecido adiposo e muscular circundante) e metastizadas para os linfonodos regionais ou pulmões (Hibbert, Gruffydd-Jones, Barrett, Day & Harvey, 2009; Peterson, 2012; Scott-Moncrieff, 2015a; Volckaert *et al.*, 2016). Os carcinomas podem ser classificados como foliculares, papilares ou mistos (Peterson, 2014). Os fatores determinantes de malignidade incluem a invasão local dos tecidos, envolvimento do linfonodo regional e as metástases distantes (Scott-Moncrieff, 2015).

Alguns autores (Hibbert *et al.*, 2009; Peterson, 2012; Volckaert *et al.*, 2016), a partir da observação de áreas de adenoma adjacentes a áreas de carcinoma no mesmo lobo, sugerem que, pelo menos nalguns casos, a cronicidade do hipertireoidismo pode levar à transformação da hiperplasia adenomatosa ou adenoma em carcinoma, colocando a hipótese de que a patogenia dos adenomas e

carcinomas da tireoide têm natureza semelhante ao invés de representarem dois processos tumorais independentes.

Aproximadamente 10% dos lobos aumentados migra para a entrada do tórax tornando-se de difícil palpação (Nelson, 2015).

Cerca de 3 a 5% dos casos diagnosticados com tirotoxicose apresentam tecido tireoideu hiperativo em localização ectópica, mais frequentemente no mediastino cranial, podendo ser ou não ser acompanhados de massa cervical palpável (Nelson, 2015; Fossum, 2015).

O diagnóstico definitivo do tipo de tumor subjacente apenas pode ser efetuado com auxílio da histopatologia (Hibbert *et al.*, 2009; Volckaert *et al.*, 2016).

2.2. Etiopatogenia

Embora inúmeros estudos epidemiológicos tenham tentado identificar os fatores de risco que potenciam o aparecimento do hipertireoidismo, não foi possível, até à data, verificar a existência de um fator único dominante, assumindo-se que a etiopatogenia é multifatorial (McLean *et al.*, 2014; Mooney, 2010).

Postula-se que fatores imunológicos, infecciosos, nutricionais, ambientais e genéticos possam interagir provocando alterações patológicas na tireoide, levando ao desenvolvimento do hipertireoidismo (McLean *et al.*, 2017).

2.2.1. Fatores Genéticos

Como mencionado anteriormente, a estimulação das células foliculares da tireoide pela TSH resulta no crescimento dessas mesmas células bem como no aumento da síntese e excreção das hormonas tireoideas, através do sistema de transdução do sinal recetor - proteínas G. Num gato com predisposição para desenvolver hipertireoidismo, subpopulações de células foliculares começam a multiplicar-se de forma autónoma e, desde que estas existam em número suficiente, o crescimento celular e a síntese de hormonas tireoideas tornam-se autónomos. Este conhecimento conduziu a que alguns autores (McLean *et al.*, 2014; Moura & Vidal, 2011; Peterson, 2012; Scott-Moncrieff, 2015a; Ward, Windham & Dise, 2010) tenham colocado a hipótese destas alterações estarem associadas a alguma mutação no sistema de transdução supracitado.

Kennedy e Thoday (1988) demonstraram que alguns gatos hipertiroídeos possuem autoanticorpos que mimetizam a TSH, o que contribuiria para o desenvolvimento do hipertiroidismo, embora outros estudos (Nguyen, Arseven, Gerber, Stein, Jameson & Kopp, 2002; Peterson, Livingston & Brown, 1987) não corroborem estes resultados.

Numa revisão de McLean *et al.* (2014), evidenciou-se que a expressão anormal de oncogenes poderá ter um papel potenciador na patogenia do hipertiroidismo felino. Estes autores assinalam que esta evidência advém do estudo realizado por Merryman, Buckles, Bowers e Nielsen em 1999, com vinte e oito gatos, onde foi examinada a expressão dos oncogenes c-ras, bcl-2 e do gene supressor de tumor p53 através da imunohistoquímica, no qual se verificou uma sobre expressão da proteína c-ras.

2.2.2. Idade

O hipertiroidismo ocorre em gatos adultos e geriátricos, maioritariamente entre os 4 e os 22 anos de idade, com uma média aproximada de 13 anos (De Wet, Mooney, Thompson, Schoeman, 2009; McLean *et al.*, 2017), sendo que o risco de desenvolvimento de hipertiroidismo aumenta com a idade (Wakeling, Everard, Brodbelt, Elliot & Syme, 2009). Apenas 5% dos gatos hipertiroídeos apresentam idade inferior a 10 anos aquando do diagnóstico (Nelson, 2015; Scott-Moncrieff, 2015a; Volckaert *et al.*, 2016). A exposição crónica a disruptores da tiroide pode justificar o aumento do risco de desenvolvimento de hipertiroidismo com a idade, uma vez que aumentam o risco de ocorrência de mutações genéticas nas células da tiroide (Van Hoek, Hesta & Biuorge, 2014).

2.2.3. Raça

Vários são os autores (Crossley, Debnath, Chang, Fowkes, Elliot & Syme, 2017; Kass, Peterson & Levy, 1999; McLean *et al.*, 2017; Scarlett, Moise & Rayl, 1988) que afirmam que os gatos de raça Siamesa, Himalaia e Birmanese apresentam risco reduzido de desenvolverem hipertiroidismo. Num estudo de Crossley *et al.* (2017) identificou-se que, para além destas, os gatos de raça abissínio e british shorthair demonstram ter risco significativamente diminuído para o aparecimento desta patologia. Esse mesmo estudo evidenciou um risco acrescido em gatos de pêlo longo, afirmando que esta possível predisposição pode estar relacionada com a maior exposição a disruptores da tiroide que são ingeridos aquando do *grooming*, uma vez que têm uma maior área de exposição e demoram mais tempo a realizar a limpeza e manutenção do pêlo.

2.2.4. Género

Embora alguns autores afirmem que as fêmeas tenham maior predisposição para o desenvolvimento de hipertiroidismo quando comparadas com os machos (Crossley *et al.*, 2017; Olczak, Jones, Pfeiffer, Squires, Morris & Markwell, 2005), a maioria dos estudos epidemiológicos não verifica uma diferença significativa entre géneros (Kass *et al.*, 1999; Mooney, 2010).

2.2.5. Fatores Nutricionais

2.2.5.1. Iodo

O iodo é um elemento que está naturalmente presente em certos alimentos, é adicionado a outros, e está disponível também como suplemento alimentar. É um componente essencial das hormonas tiroideias uma vez que a T4 e a T3 contêm, respetivamente, quatro e três átomos de iodo por molécula (Peterson, 2012).

Estudos demonstram que a concentração de iodo em dietas comerciais, especialmente nas enlatadas, é extremamente variável, havendo umas deficientes em iodo enquanto outras o apresentam em excesso (Edinboro, Pearce, Pino & Braverman, 2013; Scott-Moncrieff, 2015a).

Hipotetiza-se que o consumo insuficiente de iodo provoque uma diminuição na concentração plasmática das hormonas tiroideias, levando ao aumento da secreção de TSH pela glândula pituitária. A persistência de concentrações elevadas de TSH promoverá o desenvolvimento de hiperplasia da tiroide e, subsequentemente, hipertiroidismo (Peterson, 2012).

Edinboro, Scott-Moncrieff e Glickman (2004) efetuaram um estudo a partir do qual concluíram que gatos que consumiam dietas comerciais sem suplementação de iodo explícita nos ingredientes rotulados apresentavam uma predisposição quatro vezes superior para o desenvolvimento do hipertiroidismo quando comparados com aqueles cujas dietas contemplavam a suplementação de iodo descrita no rótulo.

Posteriormente, Wakeling *et al.* (2009) mediram a concentração urinária de iodo em gatos hiper e eutiroides e concluíram que as concentrações urinárias de iodo de gatos com hipertiroidismo eram inferiores às dos gatos eutiroides. Embora a excreção fecal de iodo seja independente do consumo de iodo, a sua excreção urinária está significativamente correlacionada com o consumo deste (Schenck, 2005).

Embora os achados supracitados relacionem o baixo consumo de iodo a uma maior predisposição para o desenvolvimento de hipertiroidismo, inúmeras são as influências no metabolismo do iodo na

espécie felina, pelo que mais estudos são necessários para determinar uma causa-efeito. Não obstante, é possível que flutuações acentuadas no consumo de iodo ou a deficiência crónica do mesmo contribuam para a tirotóxicose felina (Scott-Moncrieff, 2015a).

2.2.5.2. Selénio

A glândula tiroide contém mais selénio por grama do que qualquer outro tecido. Este mineral modifica o metabolismo da tiroide através da ativação de selenoproteínas, responsáveis pela proteção das células tiroideias dos danos oxidativos. Está envolvido também na deiodização da T4 em T3 uma vez que incorpora a enzima responsável por este processo (Peterson, 2012; Scott-Moncrieff, 2015a).

Assim, em gatos com uma dieta pobre em selénio, as concentrações plasmáticas de T4 aumentam significativamente, enquanto que as de T3 diminuem (Peterson, 2012). Se menos T4 é convertida em T3, os níveis de TSH vão aumentar, aumentando também a produção de derivados tóxicos da oxigenação. A acumulação destes derivados causa alterações a nível das células tiroideias (Schenck, 2005).

Não obstante, os estudos efetuados não têm verificado a existência de diferenças significativas entre as concentrações sanguíneas de selénio em gatos hiper e eutiroideus, pelo que o papel do selénio na patogenia do hipertiroidismo, se existente, continua por determinar (Sabatino, Rohrbach, Armstrong & Kirk, 2013; Scott-Moncrieff, 2015a).

2.2.5.3. Isoflavonas da soja

A soja é comumente utilizada como fonte de proteína vegetal de alta qualidade na dieta comercial de gatos, embora os efeitos negativos das isoflavonas da soja no eixo pituitária-tiroide estejam bem descritos em humanos e cobaias (Peterson, 2012). Estas inibem a peroxidase tiroideia, essencial na síntese das hormonas da tiroide, e diminuem a conversão de T4 em T3 (Scott-Moncrieff, 2015a).

Os estudos efetuados são consistentes com a hipótese de que a diminuição dos valores de T3 estimula o aumento da secreção da TSH, o que, por sua vez, estimula a tiroide a sintetizar e normalizar os valores desta hormona. Assim, embora o seu papel na patogenia do hipertiroidismo felino continue por determinar, pressupõe-se que as isoflavonas da soja possam potencialmente causar uma hiperplasia crónica da tiroide e desempenhar um papel na patogenia da tirotóxicose (Scott-Moncrieff, 2015a; White Freeman, Graham, Mohony, Hao & Court, 2004). Os efeitos destes

compostos na função tiroideia são potenciados pela presença de deficiência em iodo (Doerge & Sheehan, 2002).

2.2.6. Fatores Disruptores da Tiroide

2.2.6.1. Bisfenol A

Bisfenol A é um químico frequentemente utilizado no revestimento interior das latas metálicas de dieta para a prevenção de corrosão. Tem sido demonstrado que este composto apresenta atividade disruptora da tiroide e muitos dos seus efeitos tóxicos derivam da sua similaridade estrutural com as hormonas da tiroide (McLean *et al.*, 2014; Peterson, 2012).

O bisfenol A liga-se diretamente aos recetores da hormona da tiroide, competindo com a T3, suprimindo assim a ativação da transcrição dos genes regulados pela tiroide. Ao atuar como um antagonista dos recetores da hormona tiroideia aumenta a secreção de TSH, que leva ao desenvolvimento de uma hiperplasia da tiroide e, eventualmente, de hipertiroidismo em gatos suscetíveis (McLean *et al.*, 2014; Peterson, 2012).

A exposição a este composto químico dá-se principalmente pela sua ingestão, uma vez que este migra das embalagens para o conteúdo durante o seu processamento e armazenamento (Kang & Kondo, 2002; Peterson, 2012).

No entanto, são necessários mais estudos para estabelecer uma relação entre o bisfenol A e o desenvolvimento de hipertiroidismo em gatos (Scott-Moncrieff, 2015a).

2.2.6.2. Éteres difenílicos polibromados (PBDEs)

Os PBDEs são um grupo de retardadores de chama bromados utilizados em vários artigos de venda. Ao longo do tempo tornaram-se contaminantes orgânicos persistentes de grande e global importância que se acumulam no meio ambiente, magnificam ao longo da cadeia alimentar sendo encontrados em quantidades significativas em animais e humanos (McLean *et al.*, 2014; Scott-Moncrieff, 2015a).

São dois os estudos (Guo, Park, Wang, Gardner, Baek, Petreas & Hooper, 2012; Mensching, Slater, Ferguson & Beasley, 2012) que demonstram a disrupção do metabolismo das hormonas tiroideias levada a cabo por estes compostos. Estes, ligam-se aos recetores da tiroide interagindo com as

proteínas de ligação das hormonas tiroideias, inibindo as deiodinases e aumentando a libertação hepática de T3 e T4 (McLean *et al.*, 2014; Scott-Moncrieff, 2015a).

Assim, fatores como um estilo de vida maioritariamente *indoor*, usar a caixa de areia e dormir no chão são fatores que têm sido associados a uma maior exposição aos PBDEs e, por sua vez, ao desenvolvimento do hipertirodismo, embora a associação entre estas duas situações circunstâncias ainda não tenha sido comprovada uma vez que os valores das concentrações plasmáticas de PBDEs encontrados em gatos eutiroideos e hipertiroideos não apresentam diferenças significativas (Mooney, 2010; Scott-Moncrieff, 2015a).

2.3. Apresentação Clínica

Como anteriormente referido, as hormonas tiroideias desempenham variadas funções no organismo, o que faz com que vários sistemas orgânicos sejam afetados pelo aumento da sua concentração. Consequentemente, os sinais clínicos são variáveis e multissistémicos (Vaske *et al.*, 2014; Volckaert *et al.*, 2016).

O hipertirodismo é uma doença de evolução crónica, logo os seus sinais clínicos podem ser moderados a graves. Muitas vezes, no início da doença, estes são subtis o suficiente para passarem despercebidos tanto ao proprietário como ao médico veterinário, e o diagnóstico pode ser feito apenas quando analisados os valores das análises sanguíneas, uma vez que algumas manifestações clínicas, como a taquicardia, hipertensão e intolerância à manipulação, podem ser enganosamente associadas ao stresse do transporte e da consulta. Muitos dos sinais clínicos são interpretados pelo proprietário como normais no processo de envelhecimento levando a que o animal possa desenvolver sintomatologia clínica um a dois anos antes de ser diagnosticado (Mooney, 2010; Scott-Moncrieff, 2015a; Thoday & Mooney, 1992).

Atualmente, os gatos afetados apresentam-se menos sintomáticos do que há 15 ou 20 anos atrás, presumivelmente devido à consciencialização para a doença e evolução dos exames de diagnóstico que permitem diagnósticos mais precoces (Broussard, Peterson & Fox, 1995; Bucknell, 2000; Fox, Peterson, & Broussard, 1999).

A gravidade e o número de sinais clínicos apresentados variam individualmente, dependendo de fatores como a capacidade observacional dos proprietários, da duração da patologia, da capacidade do animal se adaptar às implicações do aumento das hormonas tiroideias e com a presença ou ausência de patologias concomitantes (Mooney, 2010).

Não obstante que uma associação entre certos sinais clínicos seja altamente sugestiva de hipertiroidismo felino, a presença ou ausência de qualquer sinal clínico não pode confirmar nem excluir esta patologia. A única forma de determinar se um sinal clínico pode ser justificado pelo hipertiroidismo é averiguar se a alteração clínica em causa desaparece com o retorno ao estado eutiroides. Como tal, o hipertiroidismo felino é considerado um diagnóstico diferencial importante na maioria dos gatos geriátricos que apresentam alterações clínicas em consulta (Mooney & Peterson, 2012; Scott-Moncrieff, 2015a).

2.3.1. Anamnese e Exame físico

Vários são os sinais clínicos dos gatos afetados, que serão descritos posteriormente. A figura 3 traduz a apresentação clínica clássica de um gato hipertiroideu.

Figura 3. Gato hipertiroideu observado em consulta (foto original)



2.3.1.1. Perda de peso

A perda de peso é o sinal clínico mais comum, geralmente gradual, ao longo de meses a anos, ocorrendo em mais de 80% dos gatos hipertiroideus, podendo ser moderada a grave, resultando em caquexia nos casos mais graves (Mooney, 2010; Nelson, 2015; Scott-Moncrieff, 2015a).

Este sinal clínico reflete o aumento geral da taxa metabólica e pode ser acompanhado de uma elevação moderada da temperatura corporal por intolerância ao calor (Mooney, 2010).

Feldman e Nelson (2004) referem que a perda de peso se torna evidente quando mais de 10% do peso corporal é perdido, passando a denominar-se emaciação se este valor se tornar superior a 20%.

2.3.1.2. Polifagia / Anorexia

Embora muitos gatos hipertiroideos não apresentem alterações no apetite, cerca de 50% são descritos como polifágicos. Este facto, torna a polifagia um importante achado clínico, uma vez que associada à perda de peso restringe bastante a lista de diagnósticos diferenciais (tabela 1) (Mooney, 2010; Scott-Moncrieff, 2015a).

Tabela 1. Diagnósticos diferenciais para gatos com polifagia e perda de peso (adaptada de Feldman & Nelson 2004).

Hipertiroidismo
Diabetes <i>mellitus</i>
Dieta pobre ou insuficiente
Doença gastrointestinal
Má absorção
Má digestão
Hiperadrenocorticism

Tal como a perda de peso, também a polifagia ocorre devido ao aumento da taxa metabólica e do gasto energético, que resulta na diminuição da eficiência das funções fisiológicas. Para contrabalançar, ocorre o aumento de ingestão de alimento (Feldman & Nelson, 2004). Apesar do aumento de apetite, a ingestão calórica raramente se mostra adequada para compensar o aumento de gasto de energia (Mooney, 2010).

Mooney e Peterson (2012) afirmam que mais de 20% dos gatos hipertiroideos exibem curtos períodos de anorexia que alternam com longos períodos de apetite normal ou aumentado, embora o mecanismo responsável seja ainda desconhecido. Embora incomum, as potenciais causas para o desenvolvimento de anorexia incluem insuficiência cardíaca congestiva, debilitação grave, fraqueza muscular, deficiência em cobalamina ou tiamina, hipocalcémia ou outra doença concomitante (Scott-Moncrieff, 2015a).

2.3.1.3. Poliúria/Polidipsia (PU/PD)

A PU/PD ocorre em cerca de 30 a 40% dos gatos diagnosticados com hipertiroidismo (Scott-Moncrieff, 2015a). Vários são os mecanismos possivelmente envolvidos na patogenia desde sinal clínico.

A doença renal oculta também pode desempenhar um papel patogénico, uma vez que a PU/PD podem estar presentes em gatos sem hipertiroidismo, mas devido ao aumento da taxa de filtração glomerular (TFG) e diminuição da densidade urinária torna-se difícil avaliar a verdadeira função renal de gatos hipertiroideos. Posto isto, após a inversão do estado hipertiroideu, independentemente do método de tratamento, a perfusão renal normalmente diminui, o que nalguns casos, acaba por revelar uma insuficiência da função renal pré-existente (Scott-Moncrieff, 2015a).

Por outro lado, o hipertiroidismo pode contribuir para o desenvolvimento da doença renal em gatos, uma vez que a hipertensão sistêmica que acompanha esta patologia pode levar ao desenvolvimento de hipertensão glomerular. Estes fatores contribuem para a ocorrência de esclerose glomerular e progressão da insuficiência renal. Devido ao supracitado, deve ser realizada uma análise minuciosa da função renal através de biomarcadores e parâmetros bioquímicos renais, bem como da ecografia. À palpação, estes animais podem apresentar rins irregulares e pequenos (Feldman & Nelson, 2004; Mooney, 2010).

2.3.1.4. Fraqueza e Letargia

A diminuição da atividade, fraqueza, atrofia muscular e letargia são sinais clínicos passíveis de se desenvolverem numa pequena amostra dos gatos hipertiroides. Alguns animais progridem de um estado hiperativo para uma condição apática e caquética. A base bioquímica da fraqueza muscular permanece desconhecida, no entanto pode ser simplesmente devido à perda de peso e estado catabólico (Scott-Moncrieff, 2015a).

Estudos iniciais sobre o hipertiroidismo felino ocasionalmente reportaram casos de fraqueza muscular grave associada a ventroflexão pronunciada do pescoço. Apesar de não haver mais estudos publicados desde 1994 referentes a esta sintomatologia, tanto quanto é do nosso conhecimento, hipotetiza-se que a hipocalcemia, causada pelo vômito, anorexia ou poliúria, e a deficiência em tiamina, secundária à poliúria, má absorção, diarreia e anorexia, possam contribuir para o mecanismo causador (Mooney, 2010; Nemzek, Kruger, Walshaw, & Hauptman, 1994).

2.3.1.5. Alterações Neurológicas e Comportamentais

O hipertiroidismo é associado a hiperatividade, irritabilidade e agressividade na maioria dos animais afetados. Os proprietários relatam normalmente que o gato deambula pela casa, dorme curtos períodos e desperta facilmente, o que reflete um estado de confusão, ansiedade e nervosismo (Feldman & Nelson, 2004; Joseph & Peterson, 1993; Mooney & Peterson, 2012). Nalguns casos, estes animais apresentam uma expressão facial ansiosa ou frenética, chegando por vezes a apresentar tremores (Mooney, 2010).

Estes sinais clínicos tornam-se normalmente mais evidentes em consulta, uma vez que mesmo curtos períodos de contenção necessária ao exame físico não são tolerados por estes animais, podendo mesmo demonstrar agressividade. Em casos graves, eventos stressantes como as colheitas de

sangue, execução de radiografias ou viagens de carro podem resultar em colapso, arritmias cardíacas e dispneia (Mooney, 2010; Scott-Moncrieff, 2015a).

A causa dos sinais clínicos supracitados é multifatorial, no entanto alguns destes resultam do aumento da atividade adrenérgica, facto suportado pela melhoria revelada por estes animais após a terapêutica com antagonistas adrenérgicos (Scott-Moncrieff, 2015a).

A intolerância ao calor é um sinal comportamental subtil que pode ser observado pelos proprietários. A maioria dos gatos procuram locais quentes e ensolarados para dormir. Gatos hipertiroídeos podem inverter este comportamento procurando dormir em locais frescos (Mooney, 2010; Mooney & Peterson, 2012).

2.3.1.6. Alterações Gastrointestinais

O vômito é relativamente frequente e pressupõe-se que ocorra como consequência da exagerada e rápida ingestão de comida e da consequente dilatação gástrica. Outra causa referida é a ação direta das hormonas tiroideias no quimiorrecetor do centro do vômito (Mooney & Peterson, 2012; Scott-Moncrieff, 2015a).

A hipermotilidade gastrointestinal e má absorção intestinal aparentam ser as causas para o aparecimento da diarreia associada ao hipertiroidismo (Mooney, 2010). Esteatorreia, embora rara, também está reportada em casos de doença grave (Scott-Moncrieff, 2015a).

2.3.1.7. Alterações Dermatológicas

Alopécia focal, seborreia, falta de auto higienização ou, em oposição, *grooming* excessivo com auto traumatismo que resulta em tricotomia, são os sinais dermatológicos descritos na literatura. Contudo, estes sinais são cada vez menos comuns (Feldman & Nelson, 2004; Mooney, 2010).

2.3.1.8. Alterações Respiratórias

Alguns pacientes exibem taquipneia e/ou dispneia em períodos de repouso, embora a sua prevalência, tal como a de outros sinais clínicos, tenha diminuído ao longo dos anos (Feldman & Nelson, 2004). Estes sinais clínicos podem ser despoletados em eventos stressantes como a contenção física ou o transporte, ou associados a patologias cardíacas e respiratórias concomitantes.

As explicações incluem a debilidade da musculatura respiratória, insuficiência cardíaca congestiva, aumento da resistência das vias aéreas e compressão traqueal devido ao aumento da tiroide (Burch, 2013; Scott-Moncrieff, 2015a).

2.3.1.9. Alterações Cardiovasculares

A ação direta das hormonas tiroideias no coração, a interação entre estas e o sistema nervoso simpático e as alterações cardíacas que compensam a função alterada do tecido periférico, promovem as alterações cardíacas observadas na tirotoxicose (Mooney, 2010). De um modo geral observa-se o aumento do débito cardíaco que pode levar à hipertrofia cardíaca e dilatação das câmaras (Mooney & Peterson, 2012).

A alteração cardiovascular mais frequentemente relatada nos gatos hipertiroideos é a taquicardia (Scott-Moncrieff, 2015a). Klein e Ojamaa (2001) sugerem que esta seja devido a um aumento do tónus simpático e diminuição do tónus parassimpático.

Sopros sistólicos, choque precordial aumentado, ritmo de galope e, menos frequentemente, arritmias, são outras alterações cardíacas descritas e passíveis de serem encontradas (Mooney, 2010). O hipertiroidismo pode induzir ainda cardiomiopatia hipertrófica ou menos frequentemente cardiomiopatia dilatada. Menos comum, a insuficiência cardíaca congestiva já foi descrita, estando normalmente associada ao ruído de galope, derrame pleural e edema pulmonar, provocando tosse, dispneia, sons cardíacos diminuídos e ascite (Jacobs, Hutson, Dougherty & Kirmayer, 1986; Feldman & Nelson, 2004). A cardiomiopatia hipertrófica, apesar de poder ser reversível, nalguns casos persiste e agrava-se após o estado eutiroideu ser atingido, o que sugere um defeito cardíaco preexistente ou alterações estruturais irreversíveis induzidas pelas hormonas tiroideias (Mooney, 2010).

Estudos recentes sugerem que cerca de 10 a 20% dos gatos hipertiroideos apresentam sinais de hipertensão na altura do diagnóstico, apesar dos seus valores serem pouco graves (Scott-Moncrieff, 2015a; Syme, 2007; Williams, Peak, Brodbelt, Elliott & Syme, 2010). As razões para a baixa prevalência de hipertensão nos estudos mais recentes prendem-se com o diagnóstico precoce de hipertiroidismo bem como do reconhecimento do “efeito da bata branca” e de parâmetros mais conservadores para diagnosticar hipertensão (pressão arterial sistólica superior a 170 mmHg em mais do que duas ocasiões ou superior a 170 mmHg acompanhada de retinopatia hipertensiva) (Scott-Moncrieff, 2015a).

2.3.1.10. *Thyroid Storm*

Este é um termo utilizado em medicina humana para descrever uma exacerbação aguda dos sinais clínicos de tirotoxicose em conjunto com vários graus de descompensação orgânica. A patogénese desta síndrome é desconhecida, considerando-se multifatorial e hipotetizando-se que se deva a um aumento da resposta da resposta celular às hormonas tiroideias ou à repentina biodisponibilidade da forma livre destas hormonas. Pode ser desencadeada também por fatores extra-tiroideus como stresse, infeção, cirurgia não tiroideia, trauma e acidentes vasculares. Nos gatos, crê-se que a iodoterapia, tireoidectomia ou palpação vigorosa da tiroide sejam os principais promotores, uma vez que resultam na destruição de células tiroideias e consequente libertação de hormonas para a circulação. Os sinais clínicos que normalmente acompanham esta síndrome são febre, manifestações do sistema nervoso central, disfunções gastrointestinais ou hepáticas e alterações cardiovasculares, como taquicardia, fibrilhação atrial e insuficiência cardíaca congestiva. O tratamento bem-sucedido passa pelo rápido controlo das afeções secundárias ao excesso de hormonas tiroideias.

A *thyroid storm* é uma emergência endócrina com elevada taxa de mortalidade, no entanto é rara e os seus sinais clínicos passam despercebidos, não se encontrando bem descrita na Medicina Veterinária (Tolbert & Ward, 2010; Rijnberk & Kooistra, 2010; Ward, 2007).

2.3.1.11. Hipertiroidismo Apático

Também chamado de hipertiroidismo oculto, é uma forma incomum de tirotoxicose observada em cerca de 10% dos gatos, em que a hiperatividade é substituída por depressão e a polifagia é substituída por anorexia. Pressupõe-se que este tipo de hipertiroidismo represente uma deterioração grave progressiva do paciente ou seja consequência de complicações de outras comorbilidades, como a insuficiência cardíaca congestiva e a insuficiência ou neoplasia renal, sendo por isto importante avaliar a presença, ausência e gravidade destas patologias concomitantes (Mooney, 2010; Rijnberk & Kooistra, 2010).

2.3.1.12. Massa Cervical Palpável

Como já descrito anteriormente, a glândula tiroide é dividida em dois lobos separados e posicionados imediatamente abaixo da cartilagem cricoide. Normalmente não é palpável (Mooney, 2010). O Hipertiroidismo está invariavelmente associado ao aumento de um ou ambos os lobos

tiroideus uma vez que implica a existência de pelo menos um nódulo num destes lobos (Peterson, 2013).

A palpação da tiroide é uma ferramenta de diagnóstico não invasiva e acessível e deve fazer parte da rotina do exame clínico em gatos, especialmente a partir dos 10 anos. Em cerca de 90% dos casos é possível palpar o aumento dos lobos. No entanto, a palpação de uma massa cervical não é patognomónica de hipertiroidismo, uma vez a tiroide palpável já foi registada em gatos eutiroideus e que esta pode representar o aumento de uma estrutura não tiroideia (mucocélios salivares, massas da paratiroide, adenomegália, quistos do canal tireoglosso, quistos faríngeos, quistos dermóides, entre outros) (Norworthy, Adams, McElhanney, & Milios, 2002; Peterson, 2013; Tolbert, Brown, Rakich, Randlinsky, & Ward, 2009).

Dado a que os lobos da tiroide estão apenas ligeiramente ancorados aos tecidos adjacentes, o aumento do peso associado ao seu aumento de volume causa a migração ventral dos mesmos e o seu alojamento à entrada do tórax, ou até mesmo no mediastino cranial. Esta é uma das explicações possíveis para a existência de tiroides não palpáveis em gatos com hipertiroidismo (Scott-Moncrieff, 2015a).

A palpação dos carcinomas da tiroide pode ser similar à dos tumores benignos, no entanto, em certos casos, apresenta-se como uma massa de grandes dimensões, sem mobilidade e agarrada aos tecidos sobre e subadjacentes (Scott-Moncrieff, 2015a).

Estão descritas duas técnicas de palpação e não é incomum a palpação de um nódulo utilizando uma segunda técnica quando com a primeira não se constatou a existência desse mesmo nódulo.

a) Na palpação com a técnica clássica o gato deve adotar a posição sentada, o pescoço deste deve ser gentilmente esticado e a cabeça ligeiramente inclinada para trás. O médico veterinário deve colocar indicador e o polegar um de cada lado da traqueia, deslizando-os cuidadosamente ao longo desta, desde a laringe até à entrada do tórax (manúbrio). As pontas dos dedos devem ser mantidas nos sulcos jugulares. É importante que a palpação da tiroide seja delicada uma vez que, se demasiado firme, esta pode aprofundar no tecido muscular tornando-se difícil de sentir. Um nódulo tiroideu é normalmente identificado como uma estrutura móvel e subcutânea que ressalta por baixo dos dedos (Peterson, 2013).

b) Na segunda técnica, também denominada de técnica de Norworthy, o clínico deve posicionar-se caudalmente ao animal e elevar ligeiramente a cabeça deste e rodá-la para a esquerda ou para a direita, consoante o lado a ser avaliado, até perfazer um ângulo de 45° (ie, para palpar o lobo tiroideu direito a cabeça do gato deve ser rodada 45° para a esquerda). A ponta do dedo indicador deve ser colocada no sulco jugular, imediatamente abaixo da laringe, deslizando pelo

sulco até à entrada do tórax. Se a tiroide estiver aumentada, sente-se um ressalto característico quando o dedo passa por ela (Peterson, 2013).

Paepe, Smets, van Hoek, Saunders, Duchateau e Daminet (2008) realizaram um estudo no qual registaram as diferenças entre as duas técnicas supracitadas e concluíram que, embora ambas apresentem bons resultados na deteção do aumento dos lobos da tiroide, a maioria dos clínicos prefere a técnica clássica.

2.4. Diagnóstico

2.4.1. Diagnósticos Diferenciais

Dado que o hipertiroidismo felino é maioritariamente uma patologia de gatos adultos e geriátricos e que os sinais clínicos que o acompanham frequentemente mimetizam outras doenças, a lista de diagnósticos diferenciais para a sintomatologia anteriormente descrita é extensa, incluindo diabetes, cardiomiopatia, neoplasia, entre outros, tal como podemos observar com maior detalhe na tabela 2 (anexo 1).

2.4.2. Meios de Diagnósticos

2.4.2.1. Hematologia

As alterações hematológicas são comuns nos gatos com hipertiroidismo. Cerca de 40 a 50% dos gatos hipertiroideus apresentam um aumento moderado do hematócrito e 20% exibe macrocitose. Outras alterações descritas são o aumento do volume corpuscular médio e da hemoglobina. Pensa-se que estas alterações reflitam o aumento da produção de eritropoetina secundária ao aumento do consumo de oxigénio (O₂) e da estimulação β -adrenérgica direta na medula, mediada pelas hormonas tiroideias (Broussard *et al.*, 1995; Mooney, 2010; Scott-Moncrieff, 2015a; Volckaert *et al.*, 2016).

Pode, raramente, observar-se a presença de anemia, e quando ocorre está normalmente associada aos casos de hipertiroidismo grave nos quais se constata a existência de exaustão da medula óssea ou de deficiência em ferro ou outros micronutrientes. A presença de corpos de Heinz também já foi reportada (Thoday & Mooney, 1992; Scott-Moncrieff, 2015a).

O leucograma pode estar normal ou apresentar algumas alterações não específicas do hipertiroidismo como a resposta ao stresse, nomeadamente leucocitose, neutrofilia, linfopenia e eosinopenia. No entanto, casos de eosinofilia e linfocitose têm sido descritos num pequeno número

e resultam, potencialmente, da diminuição relativa do cortisol disponível secundário ao excesso da concentração das hormonas tiroideias circulantes (Feldman & Nelson, 2004; Mooney, 2010; Thoday & Mooney, 1992;).

Os gatos hipertiroídeos têm demonstrado ter plaquetas de maiores dimensões do que gatos saudáveis, não se observando, contudo, diferenças na contagem plaquetária (Feldman & Nelson, 2004).

2.4.2.2. Bioquímicas Sanguíneas

2.4.2.2.1. Enzimas Hepáticas

O aumento dos valores das enzimas hepáticas, mais especificamente da alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina sérica (FAS) e lactato desidrogenase (LDH), constitui a alteração bioquímica mais frequentemente encontrada em gatos hipertiroídeos. Mais de 75% destes apresentam alterações nos valores serológicos tanto da FAS como da ALT e mais de 90% exibe um aumento de pelo menos uma destas enzimas. Este aumento é normalmente ligeiro a moderado (inferior a 500 IU/L), no entanto valores mais elevados podem ser ocasionalmente observados. Se tal for o caso, a existência de uma patologia hepática concomitante deve ser considerada em gatos hipertiroídeos que exibam um aumento marcado das enzimas hepáticas (maior do que 500 IU/L), embora nem todos os gatos com hipertiroíidismo e valores aumentados de ALT tenham alguma disfunção hepática concomitante (Mooney, 2010; Scott-Moncrieff, 2015a; Thoday & Mooney, 1992; Vaske *et al.*, 2014).

Em casos de hipertiroíidismo ligeiro ou em fase inicial, o aumento das enzimas supracitadas é ligeiro ou até mesmo nulo (Mooney, 2010).

Estudos referem que existe uma correlação significativa entre a FAS e a T4 e que as concentrações serológicas de ALT e FAS retornam aos valores de referência uma vez restituído o estado eutiroídeu (Berent, Drobatz, Ziemer, Johnson & Ward, 2007).

As causas reais que sustentam estas alterações ainda não são totalmente conhecidas, mas fatores como má nutrição, insuficiência cardíaca congestiva, infeção, hipoxia hepática e o efeito direto das hormonas tiroideias no fígado têm sido sugeridas como possíveis causas. Não obstante, a avaliação histopatológica do fígado de gatos hipertiroídeos apenas revelou alterações ligeiras e inespecíficas (Mooney & Peterson, 2012).

2.4.2.2.2. Ureia e Creatinina

Alguns dos efeitos da tirotoxicose são o aumento do fluxo sanguíneo renal, da taxa de filtração glomerular e das capacidades secretoras e de reabsorção dos túbulos renais. Tal ocorre caso o sistema renal esteja normal ou comprometido (Feldman & Nelson, 2004; Rijnberk & Kooistra, 2010).

Cerca de 10 a 20% dos gatos hipertiroideos apresentam azotémia ligeira a moderada, na altura do diagnóstico, baseada nos valores de creatinina sérica acima do valor máximo de referência (Mooney, 2010; Scott-Moncrieff, 2015). Apesar de tal prevalência não ser inesperada devido à faixa etária média dos animais afetados, o mecanismo único responsável não foi ainda descoberto (Feldman & Nelson, 2004; Mooney, 2010).

Devido às circunstâncias inicialmente supracitadas, existem casos em que a azotémia não é observada e os valores da concentração da creatinina sérica estão significativamente mais baixos, quando comparados com os de gatos saudáveis da mesma faixa etária. Não obstante do papel do aumento da taxa de filtração glomerular na diminuição dos valores de creatinina e ureia, a perda de massa muscular e a diminuição da taxa de formação da creatinina também, presumivelmente, contribuem para os baixos valores da mesma. Posto isto, tais factos podem contribuir para a manutenção dos valores de ureia e creatinina dentro do intervalo de referência, mascarando a possível existência de alterações renais. Tal torna o diagnóstico de doença renal difícil ou até mesmo impossível em gatos com hipertiroidismo (Mooney, 2010; Scott-Moncrieff, 2015a; Syme, 2007).

A TFG normaliza após o tratamento do hipertiroidismo, como tal estima-se que 15 a 49% dos gatos não azotémicos na altura do diagnóstico se tornem azotémicos após tratamento (Scott-Moncrieff, 2015a; Williams *et al.*, 2010).

2.4.2.2.3. Metabolismo Ósseo Alterado

A atividade aumentada da isoenzima óssea da FAS e as concentrações de osteocalcina elevadas são evidências do aumento da metabolização óssea em gatos hipertiroideos (Foster & Thoday, 2000). A hiperfosfatémia relatada em cerca de 40% dos gatos com hipertiroidismo também corrobora este facto (Mooney, 2010).

Alterações na homeostase do cálcio também já foram reportadas e resultam na diminuição da concentração do cálcio ionizado (Williams, Elliot & Syme, 2012). O mecanismo para a hipocalcémia ionizada em gatos com hipertiroidismo é desconhecido, no entanto não aparenta ser

causado por doença renal ou diminuição nas concentrações plasmáticas de calcitriol (Barber & Elliott, 1996; Williams, Elliot, Berry & Syme, 2013). Estes autores também afirmam que 60 a 80% dos gatos hipertiroídeos apresentam concomitantemente concentrações elevadas de paratormona (PTH), chegando a apresentar valores 19 vezes maiores do que o valor máximo do intervalo de referência.

Apesar do hiperparatiroidismo, hiperfosfatemia e hipocalcemia ionizada, estarem descritos em gatos hipertiroídeos, as causas para as evidências do metabolismo ósseo alterado continuam por esclarecer e as suas consequências clínicas, como o aumento do risco de fraturas, são raras (Scott-Moncrieff, 2015a; Volckaert *et al.*, 2016).

2.4.2.2.4. Glucose e Frutosamina

A glucose sanguínea também pode estar aumentada num pequeno número de casos e dever-se-á, provavelmente, a uma resposta ao stresse. Os gatos apresentam uma capacidade impressionante de aumentar as concentrações sanguíneas de glucose em resposta ao stresse, podendo apresentar valores superiores a 300mg/dL. Esta hiperglicemia pensa-se ser resultado de uma libertação aguda de epinefrina (Feldman & Nelson, 2004; Mooney, 2010; Rand, Kinnaird, Baglioni, Blackshaw & Priest, 2002).

É provável que a concentração sanguínea de glucose em gatos hipertiroídeos seja afetada por vários fatores uma vez que a depleção das reservas hepáticas de glicogénio tende a diminuir os níveis de glucose enquanto que a resistência periférica à insulina e o stresse tendem a provocar o oposto (Hoenig & Ferguson, 1989; Scott-Moncrieff, 2015a).

Tanto a diabetes *mellitus* como o hipertiroidismo são patologias comuns em gatos geriátricos e ocasionalmente podem ocorrer em conjunto. Este cenário deve ser considerado em gatos com hiperglicemia persistente (Feldman & Nelson, 2004; Hoenig & Ferguson, 1989; Scott-Moncrieff, 2015a).

A frutosamina é produzida pela reação irreversível entre a glucose e as proteínas plasmáticas. Pensa-se que as concentrações séricas de frutosamina em gatos reflitam as concentrações sanguíneas de glucose. No entanto, as concentrações de frutosamina são influenciadas pela concentração e metabolismo das proteínas plasmáticas, e é do conhecimento que o hipertiroidismo desempenha um papel no aumento do metabolismo proteico (Feldman & Nelson, 2004; Scott-Moncrieff, 2015a).

Foi reportado que 50% dos gatos hipertiroideos apresentaram concentrações séricas de frutossamina significativamente mais baixas do que os gatos saudáveis, provavelmente devido ao aumento do catabolismo proteico, e independentemente dos níveis de glucose (Feldman & Nelson, 2004; Reusch & Tomsa, 1999).

Como tal, as concentrações séricas de frutossamina não devem ser consideradas uma ferramenta de monitorização fiável em gatos hipertiroideos com diabetes mellitus concomitante, e não deve ser utilizada para diferenciar diabetes mellitus de hiperglicémia transitória provocada por stresse no hipertiroidismo (Reusch & Tomsa, 1999; Scott-Moncrieff, 2015a).

2.4.2.3. Urianálise

A urianálise apresenta-se geralmente sem alterações significativas. Nalguns casos, pode observar-se diminuição da densidade urinária, proteinúria, evidência de infeção do trato urinário e cetonúria (Mooney, 2010; Scott-Moncrieff, 2015a).

A densidade pode apresentar valores variáveis, no entanto, encontra-se geralmente mais baixa quando comparada com a média populacional, refletindo o efeito da tirotoxicose nos mecanismos de concentração renais (Barber & Elliott, 1996; Mooney, 2010).

A evidência científica sugere que a proteinúria associada ao hipertiroidismo seja principalmente resultante do aumento da excreção proteica, causada pela hipertensão e hiperfiltração glomerular e pelas alterações na barreira glomerular. Embora esta proteinúria normalmente se resolva com o tratamento do hipertiroidismo, a sua persistência após tratamento está relacionada com um pior prognóstico (Williams *et al.*, 2010; Scott-Moncrieff, 2015a).

As infeções do trato urinário são relativamente frequentes nos gatos hipertiroideos, no entanto é raro apresentarem sinais clínicos (Mayer-Roenne, Glodstein & Erb, 2007).

Berent *et al.* (2007) realizaram um estudo no qual detetaram traços de cetonúria em gatos hipertiroideos. As causas propostas para tal são a esteatose hepática e o aumento da cetogénese no fígado.

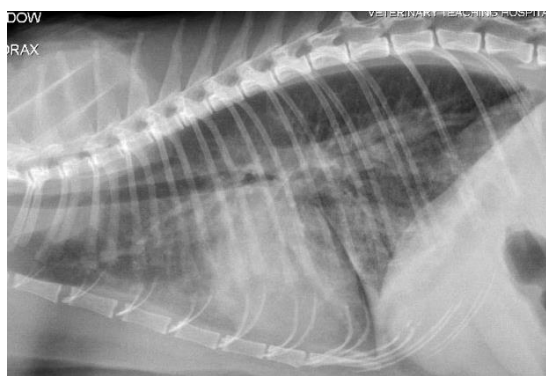
2.4.2.4. Radiografia torácica

A radiografia torácica deve ser realizada como parte da avaliação diagnóstica dos gatos hipertiroídeos com o intuito de avaliar, principalmente, a existência de doença cardíaca ou outras doenças concomitantes. Mesmo que não existam sinais de cardiopatia, a radiografia torácica permite detectar outras alterações como neoplasia pulmonar ou torácica (Scott-Moncrieff, 2015a).

Devem ser realizadas em gatos que apresentem: (1) stresse respiratório óbvio; (2) taquipneia; (3) sons cardíacos abafados; (4) taquicardia; (5) arritmias ou (6) sopro (Feldman & Nelson, 2004).

Cerca de 50% dos gatos hipertiroídeos apresenta cardiomegália moderada a grave e numa menor percentagem, menos de 5%, evidencia insuficiência cardíaca congestiva com edema pulmonar ou efusão pleural, como se pode observar nas figuras 4 e 5 (Feldman & Nelson, 2004; Jacobs *et al.*, 1986; Scott-Moncrieff, 2015a).

Figuras 4 e 5. Radiografia latero-lateral esquerda (à esquerda) e dorsoventral (à direita) de um gato hipertiroídeu com insuficiência cardíaca congestiva. Note-se a cardiomegália e o padrão pulmonar intersticial e alveolar, principalmente nos lobos pulmonares caudais (retirado de Sangster, Panciera & Abbott, 2013)



2.4.2.5. Eletrocardiograma (ECG) e Ecocardiografia

A alteração mais comum no ECG de gatos hipertiroídeos é a taquicardia sinusal, detetada em cerca de 34% dos casos. Outras alterações incluem o aumento da amplitude da onda R, consistente com a dilatação/hipertrofia do ventrículo esquerdo (8% dos pacientes), e o padrão de bloqueio fascicular anterior esquerdo ou o bloqueio do ramo direito (6% a 10% dos casos, respetivamente). Podem ser observadas arritmias, incluindo contrações atriais ou ventriculares prematuras e, menos frequentemente, bloqueios atrioventriculares ou taquicardia supraventricular ou ventricular. Apesar

de fracamente documentado, é expectável que a maioria destas alterações se resolvam com o tratamento bem-sucedido da tirotoxicose (Broussard *et al.*, 1995; Sangster, Panciera & Abbott, 2013; Scott-Moncrieff, 2015a).

Na ecocardiografia de gatos hipertiroideos, é frequentemente observada hipertrofia da parede livre do ventrículo esquerdo (aproximadamente 70% dos pacientes) e hipertrofia do septo interventricular (em 40% dos pacientes). Outras alterações incluem o aumento do átrio e ventrículo esquerdos em 50% e 47% dos casos, respetivamente, e o aumento da fração de encurtamento em cerca de 22% dos gatos hipertiroideos, que pode justificar a hipercontratilidade do miocárdio já reportada. Estas alterações são normalmente reversíveis após retorno ao estado eutiroideu. Menos comum, cardiomiopatia dilata já foi observada. (Bond, Foz, Peterson & Skavaril, 1988; Feldman & Nelson, 2004; Scott-Moncrieff, 2015a).

Os factos anteriormente descritos relativos às alterações ecocardiográficas em gatos hipertiroideos vão de encontro com o encontrado num estudo com 91 gatos com hipertiroidismo realizado por Weichselbaum, Feeney e Jessen (2005), onde as alterações mais observadas foram também a hipertrofia da parede livre do ventrículo esquerdo bem como a do septo interventricular. No entanto, estas apenas se demonstraram clinicamente relevantes em menos de 10% dos pacientes. O aparecimento de novas alterações após o tratamento bem-sucedido do hipertiroidismo pode refletir a presença de doença cardíaca concomitante, lesões permanentes relacionadas com o hipertiroidismo ou a recuperação incompleta dos efeitos tirotóxicos. Estes autores concluem que não aparenta haver correlação significativa entre as concentrações plasmáticas de T4 total e a presença de alterações ecocardiográficas clinicamente relevantes.

Assim, os parâmetros ecocardiográficos mais utilizados na avaliação do ventrículo esquerdo são o diâmetro interno ventricular no final da diástole (DVE_d) ou sístole (DVE_s) e a espessura do septo interventricular bem como da parede livre do ventrículo, que à semelhança do parâmetro anterior, podem também ser determinados no final da diástole (SIV_d e PLVE_d, respetivamente) ou da sístole (SIV_s e PLVE_s, respetivamente) (Madron, 2016). Jacobs e Knight (1985) e Moise e Dietze (1986) descrevem que se considera a existência de cardiomiopatia hipertrófica do ventrículo esquerdo em gatos quando a parede livre do ventrículo e/ou do septo interventricular em diástole apresenta valores iguais ou superiores a 6 mm. Não obstante, outros autores consideram a existência desta patologia quando estes valores são iguais ou superiores a 5,5 mm (Wagner, Fuentes, Payne, Mcdermott & Brodbelt, 2010). É importante ter em consideração, na avaliação do ventrículo esquerdo, que a frequência cardíaca é um fator que provoca variabilidade nas medições, nomeadamente nos parâmetros DVE_d e DVE_s, uma vez que frequências cardíacas elevadas estão

associadas a valores mais baixos destes parâmetros (Madron, 2016). O intervalo de referência para estes dois parâmetros é de [10,8–21,4] e [4,0–11,2] mm, respetivamente (Boon, 2016).

Para além do ventrículo esquerdo, como descrito anteriormente, o estudo do átrio esquerdo é outro parâmetro ecocardiográfico que deve ser avaliado. Este estudo é realizado com base na comparação entre o diâmetro do átrio esquerdo e o diâmetro da aorta (Madron, 2016). Segundo alguns autores, deve considerar-se a existência de dilatação atrial sempre que o rácio AE/Ao seja superior a 1,5. Tal é um indicador de mau prognóstico, uma vez que a alteração deste parâmetro cardíaco pode ser considerada um marcador da progressão da patologia e da gravidade da cardiomiopatia (Spalla, Locatelli, Riscuzzi, Santagostino, Cremaschi & Brambilla, 2016). Sempre que existam valores compatíveis com o aumento do átrio é de extrema importância avaliar a presença de indicadores de tromboembolismo (Bonagura, 2000).

A fração de encurtamento do ventrículo esquerdo é outro parâmetro ecocardiográfico que pode ser realizado e avalia a função sistólica. Pode ser calculada através dos valores de DVE_d e DVE_s e corresponde à percentagem de encurtamento desse diâmetro em sístole. Os valores de referência para este parâmetro variam entre [40–67]% e este valor vai aumentar com o aumento da contratilidade, aumento da pré-carga ou diminuição da pós carga (Madron, 2016; Fuentes, 2018).

O stresse sistólico e a insuficiência do miocárdio estão na base da causa de outras alterações que, podem levar ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva e apenas podem serem revertidas até certo grau. Assim, e corroborado pelo descrito anteriormente, apesar de pouco frequentes, os gatos hipertiroídeos podem apresentar outras alterações ecocardiográficas, sendo que tipicamente se caracterizam pela apresentação de dilatação ventricular e atrial esquerdas, associada a uma espessura normal da parede livre e com a fração de encurtamento reduzida. (Jacobs et al., 1986).

Uma vez que as cardiomiopatias secundárias apresentam, na maioria dos casos, um melhor prognóstico do que as primárias, caso a afeção primária seja controlada, a esperança média de vida dos gatos, relativamente às alterações cardíacas, vai depender do grau e gravidade da lesão no miocárdio. Os casos que apresentarem remodelação cardíaca grave e/ou sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva, apresentam um prognóstico mais reservado. A presença de dilatação atrial esquerda, arritmias, ruídos de galope, sinal de *smoke* no átrio esquerdo e fração de encurtamento reduzida são também indicadores de pior prognóstico (Ferasin, 2012; Spalla et al., 2016).

2.4.2.6. Testes de Diagnóstico da Tireoide

2.4.2.6.1. Concentrações Serológicas das Hormonas Tireoideias

Nas últimas duas décadas muitos foram os avanços realizados no que toca à disponibilidade de testes laboratoriais utilizados no diagnóstico do hipertiroidismo felino. No entanto, todos eles apresentam limitações, especialmente quando avaliando gatos com doenças concomitantes. Até à data não foi possível criar o teste laboratorial perfeito para a doença tireoideia, ou seja, que seja capaz tanto de confirmar o diagnóstico de hipertiroidismo em todos os gatos afetados bem como de excluir claramente os casos eutiroideus (Peterson, 2013).

A determinação das concentrações serológicas das hormonas da tireoide usadas para confirmar o diagnóstico de hipertiroidismo inclui a T4 total e a fT4. A medição única da T3 é raramente útil para o diagnóstico e a TSH tem utilidade limitada devido à pobre sensibilidade dos testes laboratoriais disponíveis para a medição da TSH felina (Scott-Moncrieff, 2015a).

a) Tiroxina total (T4 total) e Triiodotironina (T3)

O teste laboratorial *gold standard* para o diagnóstico do hipertiroidismo felino é a medição da concentração serológica basal de T4, uma vez que está aumentada em 90% dos casos. Devido à utilização de diferentes calibrações, os intervalos de referência podem variar ligeiramente de laboratório para laboratório, pelo que os valores devem ser sempre interpretados de acordo com o intervalo indicado. Estudos demonstram que todos os gatos hipertiroides apresentam valores de T4 elevados, que podem chegar a ser vinte vezes superior ao limite máximo de referência. No entanto, já foi comprovado que um número significativo de casos (cerca de 10%) apresenta valores de T4 dentro do intervalo de referência (Feldman & Nelson, 2004; Mooney, 2010; Mooney & Peterson, 2012; Peterson, Melian & Nichols, 2001; Scott-Moncrieff, 2015a).

A medição da concentração de T4 total tem tanto alta sensibilidade como especificidade no diagnóstico do hipertiroidismo felino. Valores elevados de T4 suportam fortemente o diagnóstico de hipertiroidismo, especialmente se os sinais clínicos típicos estiverem presentes, e valores baixos excluem este diagnóstico. Apesar da alta especificidade deste teste, se a T4 estiver elevada num gato sem sintomatologia clínica de hipertiroidismo é importante determinar se houve erro laboratorial ou na manipulação da amostra antes de confirmar o diagnóstico. Não obstante a sua sensibilidade, em gatos em fase inicial da doença ou com doenças concomitantes, as concentrações de T4 podem encontrar-se dentro do intervalo de referência (geralmente na metade superior do intervalo). Assim, o diagnóstico de hipertiroidismo não deve ser excluído com base numa única medição normal da

T4, principalmente se houver sinais clínicos concordantes com a patologia (Nelson, 2015; Scott-Moncrieff, 2015a; Vaske *et al.*, 2014).

Estudos demonstram que as concentrações de T4 podem sofrer flutuações diárias, no entanto, na maioria dos gatos hipertiroideus e independentemente destas flutuações, a T4 encontra-se persistentemente acima do limite de referência, o que faz com que estas sejam de pouca significância diagnóstica. Não obstante, em gatos com elevações moderadas das concentrações de T4, os valores desta podem flutuar originando ocasionalmente valores dentro do intervalo de referência, fomentando a importância da não exclusão diagnóstica de hipertiroidismo com uma medição única da T4 total (Feldman & Nelson, 2004; Peterson, Graves & Cavanagh 1987; Vaske *et al.*, 2014; Volckaert *et al.*, 2016).

A presença de doenças concomitantes é um fator que pode influenciar as concentrações de T4. Peterson *et al.* (2001) e Mooney, Little e Macrae (1996) demonstraram que algumas doenças podem provocar uma diminuição na concentração da T4 total em gatos eutiroideus, em que a gravidade da diminuição esteve correlacionada com a gravidade da patologia. As patologias associadas à diminuição da concentração da T4 total incluem diabetes *mellitus*, hepatopatia, doença renal crônica, doença gastrointestinal e neoplasia sistêmica. McLoughlin, DiBartola, Birchard e Day (1993) e posteriormente Wakeling, Moore, Elliot e Syme (2008) verificaram que tal ocorre também em gatos com hipertiroidismo.

Apesar de a T4 ser a principal hormona da tiroide secretada, a T3 é a hormona tiroideia biologicamente mais ativa. Embora possível, a determinação da concentração sanguínea de T3 como teste laboratorial único não é recomendada e é raramente executada uma vez que 25 a 33% dos gatos hipertiroideus apresentam concentrações dentro do intervalo de referência. A medição da concentração de T3 simultânea à de T4 não apresenta vantagem diagnóstica (Feldman & Nelson, 2004; Peterson *et al.*, 2001; Scott-Moncrieff, 2015a; Vaske *et al.*, 2014).

b) Tiroxina livre (fT4)

A concentração de T4 total inclui a fração ligada a proteínas (99%) e a fração livre, que representa 1% da hormona tiroideia total circulante. Apenas esta última tem a capacidade de entrar nas células e é menos afetada por fatores não tiroideus. Como tal, deveria fornecer uma avaliação mais consistente da função tiroideia do que medição da T4 total (Mooney & Peterson, 2012; Nelson, 2015; Scott-Moncrieff, 2015).

A medição da concentração sanguínea de fT4 é mais sensível do que a de T4 total, uma vez que mais de 95% dos gatos hipertiroideus com valores de T4 total dentro do intervalo de referência apresenta concentrações de fT4 elevadas (Nelson, 2015; Peterson *et al.*, 2001). No entanto, estudos comprovam que este teste laboratorial apresenta menor especificidade do que a medição de T4 total dado que pode causar falsos positivos estando, por vezes, aumentada em animais saudáveis ou em animais com doença não tiroideia (Feldman & Nelson, 2004; Scott-Moncrieff, 2015a; Volckaert *et al.*, 2016).

Os fatores anteriormente mencionados, acrescido ao custo desta análise, fazem com que a utilização da medição da fT4 seja reservada para gatos suspeitos de serem hipertiroideus e que apresentem valores de T4 total não diagnósticos (Nelson, 2015; Scott-Moncrieff, 2015a; Vaske *et al.*, 2014). Assim, a sua interpretação deve ser realizada em conjunto com os valores da concentração de T4 total. Concentrações de T4 total no intervalo de referência médio-alto e fT4 aumentada é consistente com hipertiroidismo. Em contraste, concentrações de T4 no intervalo de referência baixo e fT4 aumentada estão normalmente associadas a patologia não tiroideia (Mooney, 2010).

c) Tirotropina (TSH)

Apesar de atualmente não estar disponível um teste laboratorial que determina a TSH felina, a análise da TSH canina (cTSH) tem sido avaliada e aparenta fornecer informação relevantes no que concerne à avaliação da função tiroideia em gatos com hipertiroidismo oculto (Nelson, 2015; Wakeling *et al.*, 2008).

Gatos hipertiroideus devem apresentar valores não detetáveis de concentração sanguínea de TSH, isto é $< 0,03$ ng/mL. A determinação de valores de concentração de TSH mesuráveis é inconsistente com o diagnóstico de hipertiroidismo, sendo um indicador negativo de hipertiroidismo oculto (Nelson, 2015). Wakeling, Elliot e Syme (2011) afirmam que os gatos que apresentem valores de TSH iguais ou superiores a 0,03 ng/mL apresentam menor probabilidade de desenvolver hipertiroidismo a curto prazo, enquanto que a apresentação de valores inferiores está associada ao risco aumentado para o desenvolvimento desta patologia.

Esta análise laboratorial não deve ser usada como teste único para o diagnóstico de hipertiroidismo uma vez que o intervalo de referência contempla valores imensuráveis, e a obtenção de valores imensuráveis pode ocorrer em gatos hiper e eutiroideus (Mooney, 2010; Nelson, 2015; Scott-Moncrieff, 2015a).

Assim, devido à sua extremamente reduzida sensibilidade, a medição da TSH representa um papel limitado no diagnóstico de hipertiroidismo. A sua única possível vantagem prende-se com o seu valor na exclusão do hipertiroidismo como diagnóstico em gatos que apresentem valores de TSH claramente detetáveis. No entanto, não deve ser utilizado como a única análise para a completa exclusão desta patologia (Nelson, 2015; Peterson, 2013; Scott-Moncrieff, 2015a; Volckaert *et al.*, 2016).

2.4.2.6.2. Testes Dinâmicos de Função Tiroideia

Na maioria dos pacientes que apresentam concentrações de T4 total dentro dos valores de referência numa primeira análise, a confirmação do diagnóstico de hipertiroidismo é alcançada com uma segunda medição da T4 total ou com a medição simultânea de fT4. A necessidade de outras análises laboratoriais é normalmente rara. No entanto, os testes dinâmicos de função tiroideia têm sido recomendados no passado como ferramenta auxiliar para o diagnóstico de hipertiroidismo. Atualmente, estes testes dinâmicos devem ser considerados nos casos com sinais clínicos sugestivos de hipertiroidismo mas em que a análise repetida da concentração de T4 total se mantêm dentro do intervalo de referência, ou em que a fT4 apresenta valores duvidosos de diagnóstico. Os testes dinâmicos de função tiroideia incluem o teste de supressão da T3, o teste de estimulação da TSH e o teste de estimulação da TRH (Mooney & Peterson, 2012; Peterson, 2013; Scott-Moncrieff, 2015a).

2.4.2.7. Ecografia Cervical

A ultrassonografia estabeleceu-se em medicina veterinária como uma ferramenta excelente, não invasiva e altamente informativa de diagnóstico. Pode assim ser utilizada para a avaliação da glândula tiroide estimando o seu volume, especialmente se a cintigrafia não for uma opção viável. Apresenta a vantagem de não necessitar de anestesia ou sedação, no entanto o seu valor diagnóstico está fortemente dependente das competências do operador (Feldman & Nelson, 2004; Scott-Moncrieff, 2015a).

A tiroide é mais facilmente observada com o paciente em decúbito dorsal e com o pescoço estendido de maneira a permitir um acesso adequado à região cervical cranial (Dickie, 2006).

Os lobos tiroideus são duas estruturas fusiformes, bem definidas, de ecogenecidade moderada e uniforme. Estão envolvidos por uma fina cápsula fibrosa e como o limite caudal e cranial é mais estreito as suas margens podem ser, por vezes, mais difíceis de distinguir. Os lobos normais da

tiroide de gatos têm normalmente 15 a 25 mm de comprimento, 2 a 3 mm de largura e um volume calculado de 40 a 140 mm³ (Neelis, Mattoon & Nyland, 2015; Wisner, Théon, Nyland & Hornof, 1994). O parênquima tiroideu saudável é hipoecogénico quando comparado com os tecidos periféricos (Dickie, 2006; Feldman & Nelson, 2004).

Na maioria dos casos, os lobos tiroideus de gatos hipertiroideus estão uniformemente aumentados, perdendo o seu aspeto fusiforme, e são tendencialmente menos ecogénicos do que os de gatos saudáveis. Alguns lobos podem apresentar margens onduladas, o que lhe pode conferir um aspeto lobulado. Embora a ecogenecidade tiroideia na maioria dos casos seja uniforme, nalguns casos esta pode apresentar-se heterógenea. Podem identificar-se estruturas quísticas, caracterizadas por serem regiões anecogénicas de tamanho variado, num número significativo de gatos hipertiroideus. Estes quistos podem variar em número, forma e estrutura, uns apresentando uma câmara única enquanto outros um ou mais septos, e podem estar localizados em qualquer parte da glândula (figuras 6, 7 e 8). Não é incomum os lobos tiroideus de gatos com hipertiroidismo apresentarem comprimentos normais, no entanto são mais arredondados e densos, o que se traduz num volume aumentado podendo atingir valores de 140 a 1000 mm³ (Barberet, Baeumlin, Taeymans, Duchateau, Peremans, van Hoek, Daminet & Saunders, 2010; Dickie, 2006; Wells, Long, Hornof, Goldstein, Nyland, Nelson & Feldman, 2001).

Apesar do seu valor diagnóstico, a ecografia cervical não deve ser utilizada como método único no diagnóstico de hipertiroidismo uma vez que não apresenta sensibilidade suficiente para identificar a presença de tecido tiroideu ectópico noutras localizações cervicais devido à sua natureza disseminada e ecogenecidade semelhante com os tecidos periféricos (Dickie, 2006; Feldman & Nelson, 2004).

Figuras 6, 7 e 8. Ecografia cervical de gatos hipertiroideus com adenoma, carcinoma e cistoadenoma, respetivamente (Imagens originais gentilmente cedidas pela Dra. Elsa Pereira)



2.4.2.8. Cintigrafia

A cintigrafia à tiroide fornece informação importante relativamente tanto à anatomia tiroideia como à sua fisiologia, tendo ainda um papel integral no diagnóstico, estadiamento e terapêutica do hipertiroidismo felino. Para os gatos hipertiroideus, a cintigrafia é considerada a técnica imagiológica de eleição para detetar e delinear a hiperfuncionalidade do tecido tiroideu adenomatoso, independentemente da existência de patologias concomitantes. As vantagens deste exame não invasivo incluem a capacidade de diferenciar se o tecido tiroideu alterado é unilateral, bilateral ou ectópico, fornecer informação sobre o tamanho da glândula e a sua atividade, e identificar tecido ectópico ou metastático (Peterson & Broome, 2016; Vaske *et al.*, 2014).

Vários radioisótopos têm sido utilizados na cintigrafia da tiroide. O iodo radioativo (^{131}I ou ^{123}I) é captado e concentrado nas células foliculares, incorporado nos grupos de tirosina da tiroglobulina e, posteriormente, na T3 e T4. O pertecnetato radioactivo ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4$) é igualmente absorvido e concentrado nas células foliculares, no entanto não é incorporado na hormona tiroideia, logo não é retido na glândula tiroide. Outras estruturas epiteliais, como as glândulas salivares e mucosa gástrica, também concentram iodo e pertecnetato sem que haja ligação e concentração biológica nesses mesmos tecidos (Scott-Moncrieff, 2015a; Vaske *et al.*, 2014).

Todos os radioisótopos providenciam uma excelente imagem da glândula tiroide, no entanto o pertecnetato mostra ser o mais utilizado, por razões como ser relativamente mais acessível, ter um tempo de semi-vida mais pequeno que os outros isótopos, que se traduz na possibilidade de realização do exame 20 minuto após a administração, e no facto de emitir uma baixa energia γ sem emissão de partículas β , factos que fazem deste radioisótopo o mais seguro (Broome, 2006; Scott-Moncrieff, 2015a; Vaske *et al.*, 2014).

A captação do radioisótopo pela glândula tiroide é proporcional à sua atividade metabólica. Por isso, e para se fazer uma avaliação quantitativa objetiva foram criados rácios, sendo que o mais utilizado é o rácio tiroide-glândula salivar (T:S) no qual se avalia a captação por cada lobo da tiroide individualmente comparativamente à captação pela glândula salivar ipsilateral (Volckaert *et al.*, 2016).

Apesar dos numerosos benefícios da cintigrafia reconhecem-se algumas limitações (Broome, 2006). Nieckarz e Daniel (2001) demonstraram que a terapêutica com metimazole altera a aparência do tecido tiroideu normal, uma vez que aumenta a captação do radioisótopo durante cerca de duas semanas após paragem da administração do fármaco antitiroideu. Animais submetidos a exames com utilização de contraste iodado também demonstraram alterações revelando uma diminuição na

captação do radioisótopo (Scott-Moncrieff, 2015a). Outro fator que pode alterar a interpretação das imagens recolhidas na cintigrafia é o protocolo de sedação ou anestesia utilizada que podem aumentar ou diminuir a salivação e por sua vez influenciar o rácio T:S (Schaafsma, Pollak & Barthez, 2006).

2.5. Tratamento

O hipertiroidismo felino pode ser controlado através de terapêutica médica, cirúrgica, dietética ou por radioterapia (Carney et al., 2016). Os gatos hipertiroideus devem ser inicialmente tratados com fármacos orais antitiroideus de modo a reverter os efeitos metabólicos e cardiológicos da tirotoxicose e reduzindo também o risco anestésico associado à tireoidectomia. O manejo com dieta restrita em iodo deve ser considerado em situações em que o proprietário não consegue administrar a terapêutica oral. Uma vez que o hipertiroidismo felino pode mascarar a doença renal crónica em alguns pacientes e que a azotemia se pode desenvolver ou agravar, os sinais clínicos de doença renal crónica podem aparecer após o início do tratamento do estado hipertiroideu. Como não é fácil determinar qual o impacto que o hipertiroidismo tem na função renal, é preferível corrigir o estado hipertiroideu com terapêuticas reversíveis até que seja determinado o estado desta (Daminet, Kooistra, Fracassi, Graham, Hibbert, Lloret, Mooney, Neiger, Rosenberg, Syme, Villard & Williams, 2014; Scott-Moncrieff, 2015a).

2.5.1. Fármacos Antitiroideus

Os fármacos antitiroideus podem ser usados como terapêutica única a longo prazo, para estabilizar o paciente a curto-prazo, antes de uma cirurgia ou anestesia, ou se a radioterapia não estiver disponível (Feldman & Nelson, 2004).

Dois princípios ativos estão disponíveis e licenciados com fármacos veterinários para o tratamento de hipertiroidismo: Metimazole e Carbimazole. Este último apresenta um mecanismo de ação e efeitos secundários semelhantes ao seu metabolito, metimazole, e é rapidamente convertido neste após absorção (Carney et al., 2016; Daminet et al., 2014; Mooney, 2010).

O metimazole atua bloqueando reversivelmente a peroxidase tiroideia e inibindo a síntese de hormonas da tiroide. Possui boa biodisponibilidade, com um tempo de semivida entre 4 a 6 horas (Peterson, Kintzer, & Hurvitz, 1988). Devido ao seu tempo de semivida ser relativamente curto, teoricamente a terapêutica em doses divididas é a mais apropriada. É sugerido que a terapêutica com

metimazole se inicie com administrações de 2,5 a 5 mg via oral, uma a duas vezes por dia. Trepanier, Hoffman, Kroll, Rodan e Challoner (2001) realizaram um estudo no qual demonstraram que 87% dos gatos tratados com 2,5 mg de metimazole duas vezes ao dia atingiram um estado eutiroides até duas semanas enquanto o mesmo se verificou apenas com 57% dos gatos tratados com 5 mg de metimazole uma vez ao dia. Factos também indicam que a terapêutica bidiária com metimazole está associada a efeitos secundários menos graves do que a uma dose mais elevada administrada diariamente. Assim, o protocolo hoje em dia recomendado é de iniciar terapêutica com 2,5 mg de metimazole duas vezes ao dia (Carney *et al.*, 2016; Daminet *et al.*, 2014; Mooney, 2010).

A maioria dos gatos com esta terapêutica atinge o estado eutiroides em duas a três semanas e como tal essa deve ser a altura da primeira reavaliação dos valores de T4 total. Assim, os pacientes devem ser reavaliados a cada duas a três semanas após o início da terapêutica ou quaisquer reajustes a esta e até que o estado eutiroides seja alcançado, três meses após a estabilização e posteriormente com uma frequência semestral durante o resto da vida. Estas reavaliações devem ter em conta a história clínica, exame físico, hemograma, painel bioquímico (ureia, creatinina e enzimas hepáticas) e concentrações de T4 total, com o objetivo de monitorizar os sinais de tirotoxicose e a deterioração da função renal. Se aquando da primeira reavaliação o valor de T4 total se encontrar solidamente dentro do limite de referência, deve manter-se a dosagem até próxima reavaliação. Caso o valor de T4 seja inferior ao limite mínimo de referência, a dose deve ser diminuída. Se o hipertireoidismo ainda não estiver controlado, a dose deve ser aumentada a cada duas semanas, em incrementos de 2,5 mg de metimazole por dia até que os valores de T4 se encontrem indubitavelmente estáveis e dentro dos valores de referência. Em ocorrência de efeitos secundários a terapêutica deve ser descontinuada e/ou alterada (Daminet *et al.*, 2014; Nelson, 2015; Scott-Moncrieff, 2015a).

O metimazole também pode ser administrado sob a forma de gel tópico, que é absorvido transdermicamente. O gel deve ser aplicado na face interna do pavilhão auricular. Alguns animais podem desenvolver dermatite ligeira no local de colocação do gel. As vantagens desta via de administração prendem-se com a sua facilidade de execução e diminuição dos riscos de desenvolvimento de alterações gastrointestinais. No entanto, o seu grau de eficácia terapêutica demonstra ser menor em comparação com a administração oral (Hill, Giese, Kingsbury, Lopez-Villalobos, Bridges, & Chambers, 2011; Scott-Moncrieff, 2015a).

A maioria dos efeitos secundários ao metimazole, apesar de raros, ocorrem nos primeiros três meses de terapêutica, principalmente nas primeiras quatro a seis semanas, e incluem hepatopatia, discrasias sanguíneas (leucopenia, anemia ou trombocitopenia), alterações gastrointestinais (vômito e diarreia), letargia e prurido facial (Carney *et al.*, 2016; Mooney, 2010).

Uma vez que o metimazole não destrói o tecido tiroideu adenomatoso ou hiperplásico, este tecido continuará a crescer caso não seja efetuada uma terapêutica definitiva e irreversível. O tamanho, volume e número de nódulos irá aumentar proporcionalmente à duração da patologia pelo que poderá ser necessário reajustar as doses de metimazole para controlar a tirotoxicose que aumenta progressivamente. Eventualmente, alguns gatos podem tornar-se resistentes ao metimazole criando a necessidade de explorar outras alternativas terapêuticas (Aldridge, Behrend, Martin, Refsal, Kempainen, Lee & Chciuk, 2015; Hill *et al.*, 2011; Peterson, Broome & Rishniw, 2016).

Peterson e Broome (2016) especulam que após vários anos de terapêutica médica o tecido tiroideu pode tornar-se maligno, no entanto mais estudos são necessários para o comprovar.

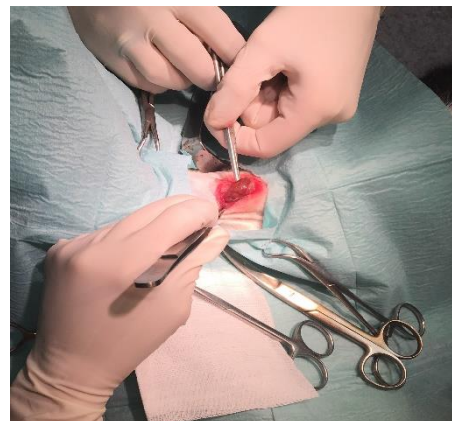
2.5.2. Tiroidectomia

A tiroidectomia (figura 9) é um procedimento simples, rápido e curativo, e como tal é muitas vezes eleito como terapêutica. No entanto, para sua realização é necessário diminuir o risco anestésico, controlando as alterações metabólicas e cardíacas causadas pela tirotoxicose, sendo por isso necessário garantir prioritariamente a reversão do estado hipertiroideu. A tirotoxicose associada ao hipertiroidismo torna a anestesia um risco, como tal os gatos hipertiroideus devem atingir o estado eutiroideu antes da cirurgia com a administração de

metimazole. Para além da tirotoxicose, é de grande importância avaliar e controlar outras alterações que possam influenciar o risco anestésico ou impossibilitar a resolução cirúrgica e definitiva da tirotoxicose como a insuficiência renal, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, hipertensão e alterações eletrolíticas (Birchard, 2006; Mooney, 2010; Nelson, 2015; Scott-Moncrieff, 2015a).

O protocolo anestésico deve ser individual e adaptado às necessidades e características individuais de cada paciente. A maior parte dos gatos submetidos à tiroidectomia são animais geriátricos com patologias concomitantes, como tal deve ser tomada particular atenção aos sistemas cardiovascular e renal aquando da decisão do protocolo anestésico. É importante garantir uma fluidoterapia adequada tendo sempre em atenção a necessidade de evitar a sobre hidratação. Nunca deve ser descorado o facto de o hipertiroidismo aumentar a taxa metabólica o que por sua vez aumenta a

Figura 9. Tiroidectomia de um gato com hipertiroidismo (foto original).



absorção, distribuição, consumo tecidual e causa a inativação de alguns agentes anestésicos (Fossum, 2015; Scott-Moncrieff, 2015a).

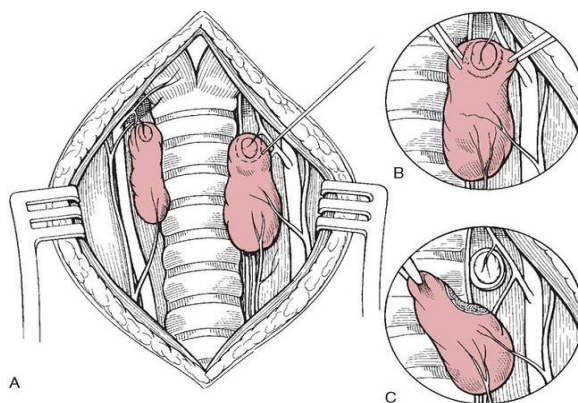
Para a realização da tiroidectomia o animal deve ser posicionado em decúbito dorsal com o pescoço ligeiramente hiper estendido e com os membros anteriores desviados caudalmente. Todo o pescoço ventral bem como o tórax cranial devem ser preparados para assepsia cirúrgica (Fossum, 2015).

Duas técnicas cirúrgicas foram descritas e ambas demonstram bons resultados na resolução do hipertiroidismo tendo em conta a preservação das paratiroides: a técnica intracapsular e extracapsular. O objetivo destas duas técnicas é remover todo o tecido tiroideu alterado preservando pelo menos uma paratiroide de modo a diminuir o risco de hipoparatiroidismo pós-operatório. Tendo em conta este último objetivo, ambas as técnicas originais sofreram ligeiras modificações de modo a aumentar a taxa de sucesso (Birchard, 2006; Mooney, 2010; Scott-Moncrieff, 2015a).

Tiroidectomia extracapsular modificada

As tiroides são expostas abordando a linha média cervical ventral. Separam-se os músculos esternohioideu e esternotiroideu e identifica-se a glândula tiroide aumentada e a paratiroide. Cauteriza-se a veia tiroideia caudal. Remove-se a glândula paratiroide externa cauterizando e cortando-se a cápsula tiroideia com uma incisão a 360° ao redor da paratiroide, a aproximadamente 2 mm desta. Dissecar toda a tiroide do tecido periférico e da paratiroide externa (figura 10). Deve ter-se o cuidado de não causar lesão na artéria tiroideia cranial ou nos seus ramos que se estendem para a paratiroide. Se esta for extirpada acidentalmente ou se o seu fornecimento sanguíneo for comprometido, deve transplantar-se a glândula para os músculos próximos da cavidade torácica. Fecha-se o tecido subcutâneo realizando uma sutura simples contínua com um fio 3-0 a 4-0 absorvível. Sutura-se a pele com uma sutura continua ou interrompida simples com um fio 3-0 não absorvível (Birchard, 2006; Fossum, 2015).

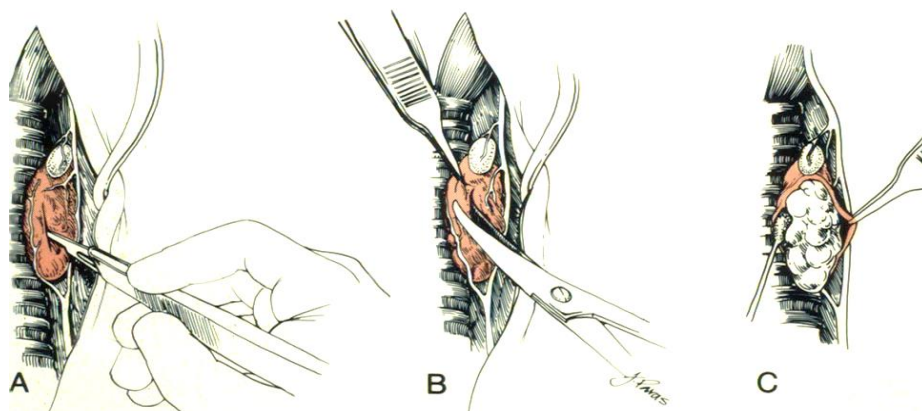
Figura 10. Técnica da tiroidectomia extracapsular modificada (retirado de Birchard,



Tiroidectomia intracapsular modificada

Posiciona-se o animal e localiza-se a glândula tireoide como descrito anteriormente. Faz-se uma incisão na superfície caudoventral da glândula, numa área avascular, estendendo-a no sentido cranial. Remove-se o tecido tireoideu da cápsula usando uma combinação de disseção romba e penetrante, evitando lesionar a glândula paratireoide e o seu suprimento sanguíneo. Após a retirada do parênquima tireoideu, realiza-se uma península de tecido capsular contento apenas a glândula paratireoide e os seus vasos sanguíneos. Extirpa-se a restante parte da cápsula (figura 11). Se a paratireoide for extirpada acidentalmente ou se o seu fornecimento sanguíneo for comprometido, deve transplantar-se a glândula para os músculos próximos da cavidade torácica. Fecha-se o tecido subcutâneo realizando uma sutura simples contínua com um fio 3-0 a 4-0 absorvível. Sutura-se a pele com uma sutura contínua ou interrompida simples com um fio 3-0 não absorvível (Birchard, 2006; Fossum, 2015).

Figura 11. Técnica da tiroidectomia intracapsular (Retirado de Birchard, 2006)



Embora ambas as técnicas apresentem taxas de sucesso satisfatórias, a técnica extracapsular modificada é geralmente a preferida visto ser mais rápida e estar associada a uma menor hemorragia que poderá perturbar a visibilidade do campo cirúrgico (Birchard, 2006; Scott-Moncrieff, 2015a).

As complicações mais importantes associadas à tiroidectomia como tratamento do hipertireoidismo felino são a mortalidade associada à cirurgia, a hipocalcemia por hipoparatiroidismo pós-operatório, hipotireoidismo e a recidiva da tirotoxicose. Esta última pode ser causada pela ressecção incompleta do tecido hiperplásico ou pelo desenvolvimento de alterações hiperplásicas na glândula contralateral previamente saudável ou no tecido ectópico tireoideu (Nelson, 2015; Naam, Kirpensteijn, Kooistra & Peeters, 2006; Scott-Moncrieff, 2015a). Dependendo da técnica utilizada, embora a técnica intracapsular esteja associada a uma maior recorrência do que a técnica extracapsular, Radlinsky (2007) refere que estas apresentam 5 e 4% de recorrência, respetivamente.

A hipocalcemia é a complicação cirúrgica mais importante, aguda e grave da tiroidectomia e pode ocorrer por trauma das glândulas paratiroides ou do seu fornecimento sanguíneo. Na maioria dos casos a hipocalcemia é moderada e transitória, podendo durar dias, semanas ou mesmo meses, e é atribuída ao edema local da glândula paratiroide e à depleção crônica de cálcio ósseo devido à tirotoxicose. Esta hipocalcemia ligeira (7.0–9.0 mg/dL) é bastante diferente da hipocalcemia grave e, por vezes, permanente, associada ao hipoparatiroidismo iatrogénico. Caso seja efetuada uma tiroidectomia bilateral devem realizar-se medições sanguíneas de cálcio pelo menos uma vez por dia durante quatro a sete dias. Independentemente da uni ou bilateralidade da tiroidectomia, os sinais clínicos de hipocalcemia que se podem desenvolver são anorexia, letargia, vocalização, taquipneia, ansiedade, depressão, prurido, fasciculações faciais, dores musculares, ataxia, tetania convulsões ou colapso, e estes tendem a ser notados nas primeiras 24 a 98 horas pós-cirúrgicas. Muitos animais não desenvolvem sinais clínicos até que o nível sérico de cálcio seja inferior a 7,5 mg/dL. Nos casos que desenvolvem hipocalcemia com sintomatologia clínica ou em que as quatro paratiroides foram removidas deve iniciar-se suplementação com cálcio e vitamina D. Em casos agudos deve administrar-se 0,5 a 1,5 mL/kg de gluconato de cálcio a 10% endovenoso tendo o cuidado de monitorizar a frequência cardíaca e o cálcio sérico a cada 8-12 horas. Este protocolo deve ser suspenso assim que os valores de cálcio sejam superiores a 8 mg/dL. Posteriormente, a terapêutica de manutenção consiste na administração de 0,2-3 g/gato/dia de lactato de cálcio, via oral, em associação à vitamina D. Alguns animais necessitam desta medicação durante apenas uns dias enquanto outros podem necessitar durante o resto da vida, o que torna a persistência do hipoparatiroidismo variável e difícil de prever (Carney *et al.*, 2016; Fossum, 2015; Nelson, 2015; Scott-Moncrieff, 2015a).

Outra complicação que pode surgir após uma tiroidectomia é o hipotiroidismo transitório que se pode desenvolver em pacientes submetidos a tiroidectomia unilateral. Nestes casos esta condição é presumível de normalizar no espaço de três meses e a suplementação com hormona tiroideia durante este período não é recomendada uma vez que atrasa o crescimento e retorno funcional do tecido tiroideu atrofiado. Nos gatos que realizaram tiroidectomia total devem iniciar suplementação com hormona tiroideia assim que demonstrem sinais clínicos de hipotiroidismo numa dose de 0,05 a 0,1 mg de levotiroxina uma a duas vezes por dia (Mooney, 2010; Nelson, 2015; Scott-Moncrieff, 2015a).

2.5.3. Iodo Radioativo

Se disponível o iodo radioativo é a terapêutica de eleição devido à sua morbilidade e mortalidade extremamente baixas e taxa de sucesso bastante alta, uma vez que mais de 80% dos pacientes retorna ao estado eutiroideu no prazo máximo de três meses. O hipoparatiroidismo não é uma preocupação neste tipo de tratamento e é a única modalidade de tratamento realmente efetiva no que toca a tecido tiroideu ectópico hiperfuncional. Ainda assim requer a estabilização do paciente com metimazole. O iodo 131 (I^{131}) é o radioisótopo de eleição e pode ser administrado endovenoso ou subcutâneo. É concentrado na tiroide e a radiação emitida destrói as células foliculares funcionais sem causar alterações devido à radiação nas estruturas adjacentes. Uma vez que as células tiroideias atrofiadas não conseguem concentrar o iodo radioativo, estas não são destruídas permitindo que retornem a desempenhar a sua função e prevenindo o desenvolvimento de hipotiroidismo. A dose a administrar é calculada individualmente tendo como base os níveis de T4, o tamanho da glândula tiroide e a gravidade dos sinais clínicos causados pela tirotoxicose. Aproximadamente apenas 5% dos gatos necessitam de um segundo tratamento com I^{131} . O grande entrave a esta terapêutica é o facto de esta necessitar de uma licença especial e do isolamento do animal durante períodos variáveis após o tratamento, que podem ir de vários dias a várias semanas dependendo da dose utilizada, entre outros fatores (Mooney, 2010; Nelson, 2015; Scott-Moncrieff, 2015a).

2.5.4. Dieta Restrita em Iodo

A produção da hormona tiroideia necessita de um consumo de quantidades suficientes de iodo na dieta. A única função do iodo ingerido é a síntese de hormonas tiroideias. Este facto levou a que se conjecturasse que a limitação do consumo de iodo na dieta pudesse ser usada para controlar a produção de hormonas tiroideias e potencialmente controlar o hipertiroidismo felino (Carney *et al.*, 2016; Wedekind, Blumer, Huntington, Spate, & Morris, 2010).

Melendez, Yamka, Forrester e Burris (2011) afirmam que restringindo o conteúdo de iodo da dieta para valores iguais ou inferiores a 0,28 ppm é possível normalizar os valores de T4 na maioria dos gatos hipertiroideus num período máximo de até dezassete semanas. No entanto, ainda são poucos os estudos que avaliam a eficácia desta terapêutica.

Num estudo realizado por Hui, Bruyette, Moore e Scott-Moncrieff (2015) no qual o manejo terapêutico de 49 gatos hipertiroideus foi realizado unicamente com dieta restrita em iodo registaram que 83% dos pacientes normalizaram e estabilizaram os valores de T4 dentro dos valores de referência num prazo máximo de 180 dias. No entanto, não foram observadas melhorias clínicas no

peso e na frequência cardíaca destes animais. Tal pode sugerir que estes gatos mantiveram um hipertiroidismo fisiológico persistente apesar das melhorias registadas nos valores de T4 total.

Uma dieta restrita em iodo que contém 0,2 ppm (mg/kg) de iodo está neste momento disponível no mercado (Hill's Prescription Diet y/d Feline) (Carney *et al.*, 2016).

A dieta restrita em iodo não deve ser prescrita em associação ao metimazole sob risco de provocar hipotiroidismo grave. Caso esteja em prática uma terapêutica farmacológica, esta deve ser descontinuada antes da instituição da dieta. Nestes casos pode ocorrer um período de hipertiroidismo durante a transição (Scott-Moncrieff, 2015a).

2.6. Prognóstico

O prognóstico no hipertiroidismo felino é excelente na grande maioria dos casos, desde que as doenças concomitantes sejam controladas e a que a causa não seja carcinoma. A cirurgia e a terapia com iodo radioativo têm o potencial de cura definitiva. Gatos hipertiroideus com hiperplasia adenomatosa ou adenoma podem ser potencialmente tratados com metimazole durante anos, desde que os efeitos secundários relacionados com a medicação sejam evitados. Estudos demonstram que gatos com doença renal crónica concomitante apresentam uma esperança média de vida significativamente inferior em comparação com gatos hipertiroideus com função renal normal, sendo de aproximadamente 5,3 anos. O hipertiroidismo felino secundário a carcinoma apresenta um prognóstico ligeiramente menos favorável do que a hiperplasia ou adenoma. No entanto, com o tratamento adequado, grande parte dos gatos morre por causas não relacionadas com a doença tiroideia (Carney *et al.*, 2016; Nelson, 2015).

2.7. Doenças Concomitantes

2.7.1. Hipertensão

A hipertensão sistémica é comum em gatos com hipertiroidismo e resulta dos efeitos da atividade β -adrenérgica aumentada na frequência cardíaca, da contratilidade do miocárdio, da vasodilatação sistémica e da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Cerca de 10 a 23% dos gatos com hipertiroidismo apresenta hipertensão aquando do diagnóstico, apesar de nalguns casos esta ser secundária à doença renal crónica. Adicionalmente, cerca de 25% dos gatos hipertiroideus normotensivos desenvolve hipertensão posteriormente ao manejo bem-sucedido do hipertiroidismo. A fisiopatologia da hipertensão associada ao hipertiroidismo é fracamente percebida. As

consequências clínicas da hipertensão podem ser graves essencialmente devido à destruição que causa nos órgãos alvo, sendo estes os olhos, coração, cérebro e rins. Algumas das alterações provocadas podem ser irreversíveis. A hipertensão causada pelo hipertiroidismo pode ser muitas das vezes silenciosa, e o descolamento da retina ou hemorragia desta, ainda que raras, são as complicações mais comuns da hipertensão sistêmica em gatos hipertiroídeos. A resolução dos sinais de hipertensão sistêmica posteriormente ao tratamento do estado hipertiroídeo é imprevisível e está essencialmente dependente da causa da hipertensão (Nelson, 2015; Taylor, Sparkes, Briscoe, Carter, Sala, Jepson, Reynolds & Scansen, 2017).

A *International Renal Interest Society* (IRIS) considera quatro estádios tendo em conta a pressão sistólica sanguínea (PAS), sendo estes (1) PAS < 150 mmHg é um gato normotensivo, (2) com PAS = 150-159 mmHg é hipertensivo *borderline*, (3) com PAS = 160-179 mmHg é hipertensivo e (4) com PAS > ou = 180 mmHg o paciente apresenta uma hipertensão grave (Taylor *et al.*, 2017).

Os critérios que justificam uma terapia antihipertensiva são: (1) gatos que evidenciam alterações oculares ou neurológicas com PAS igual, superior ou inferior a 150 mmHg numa ocasião; (2) gatos que evidenciam valores de PAS iguais ou superiores a 160 mmHg avaliações individuais e que apresentam alterações oculares, neurológicas, neurológicas ou renais e; (3) gatos com PAS igual ou superior a 170 mmHg em duas ocasiões separadas e em que o médico veterinário não considere que a causa seja stresse (Taylor *et al.*, 2017).

Com base na literatura atual, a amlodipina é o fármaco de eleição no manejo da hipertensão em gatos. É um vasodilatador arterial potente que atua diretamente no músculo liso vascular. Cerca de 60 a 100% dos gatos responde eficazmente à amlodipina como monoterapia, independentemente dos ajustes à dose que possam ser necessários. Este fármaco já demonstrou também ser eficaz na diminuição da magnitude da proteinúria em gatos hipertensivos com doença renal cónica concomitante. A amlodipina é tipicamente administrada via oral na dose inicial de 0,125 mg/kg (0,625 mg/gato) e pode aumentar-se para o dobro (1,25 mg/gato) caso não haja uma resposta adequada no prazo de uma a três semanas. Caso a amlodipina não seja suficiente para controlar a hipertensão, outros fármacos podem ser associados nomeadamente atenolol (ajuda a controlar a taquicardia) ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (em pacientes com doença renal crónica ajuda a diminuir a proteinúria) (Nelson, 2015; Taylor *et al.*, 2017).

A hipertensão arterial afeta negativamente o prognóstico a longo prazo (Polzin, Osborne & Ross, 2005).

2.7.2. DOENÇA RENAL CRÓNICA

O hipertiroidismo e a doença renal crónica são doenças comuns da população felina geriátrica e frequentemente ocorre concomitantemente. O diagnóstico de hipertiroidismo e de doença renal concomitante pode ser difícil. A doença renal pode mascarar os sinais clínicos de hipertiroidismo e suprimir os valores de T4 total para valores dentro do intervalo de referência. Inversamente, o hipertiroidismo causa um aumento da taxa de filtração glomerular e uma diminuição da massa muscular, fatores que interferem com o diagnóstico de doença renal crónica uma vez que diminuem a concentração sanguínea de creatinina. Identificar estes pacientes pode influenciar na escolha da terapêutica bem como no cuidado a ter em conta relativamente à exacerbação da azotemia que diminui o tempo de vida dos gatos com doença renal crónica (Peterson, Varela, Rishniw & Polzin, 2018; Wakeling *et al.*, 2008).

De maneira a classificar a doença renal crónica, a IRIS recomenda um sistema de estadiamento que utiliza a concentração sérica de creatinina, a proteinúria, a pressão sanguínea sistólica e, mais recentemente a dimetilarginina simétrica (SDMA), para auxiliar à escolha apropriada da terapêutica bem como fornecer informações quanto ao prognóstico (figura 12 – anexo 3). A SDMA é um potencial biomarcador na deteção precoce da doença renal crónica. Está inversamente correlacionada com a taxa de filtração glomerular (TFG), ou seja, quando esta diminui os valores da SDMA aumentam. Representa vantagens sobre a concentração de creatinina uma vez que os seus valores aumentam quando a TFG diminui em aproximadamente 40% a sua taxa normal, muito mais cedo que os valores de creatinina que apenas se tornam elevados quando a TFG está diminuída em 75%. Adicionalmente, os valores de SDMA não são afetados por alterações na dieta ou na massa muscular, ao contrário da creatinina (Peterson *et al.*, 2018; Vaske, Schermerhorn & Grauer, 2016).

O tratamento bem-sucedido do hipertiroidismo diminui a função excretora renal, que resulta no aumento da concentração da creatinina sérica e na diminuição da TFG. (Vaske *et al.*, 2016). Estudos demonstram que gatos com azotemia evidente anterior ao tratamento de hipertiroidismo têm pior prognóstico comparado com os que se tornam azotémicos após a terapêutica. Esses estudos indicam também que os valores séricos de creatinina continuam a aumentar por um período de 6 meses após atingido o estado eutiroides, enquanto que a TFG vai diminuindo por um período de um mês e depois tende a estabilizar. Posto isto, e embora a função renal tenha tendência para estabilizar, é prudente monitorizar-se as concentrações serológicas de creatinina durante pelo menos um mês após atingido o estado eutiroides (Milner, Channel, Levy & Schaer, 2006; Williams *et al.*, 2010).

A proteinúria renal é um achado comum em gatos hipertiroides, bem como em gatos com doença renal crónica. Pressupõe-se que esta seja secundária ao aumento da pressão capilar glomerular e da

capacidade tubular de reabsorção alterada. A proteinúria é um fator de risco no desenvolvimento da azotémia e na sua progressão na doença renal crónica. Independentemente do mecanismo, a resolução do hipertiroidismo leva à redução significativa da excreção proteica urinária (Vaske *et al.*, 2016).

Capítulo II

ESTUDO DE CASOS

1. MATERIAIS E MÉTODOS

Os casos clínicos analisados neste estudo correspondem a felinos que foram diagnosticados com hipertireoidismo e/ou admitidos a consulta de seguimento relacionada com esta mesma patologia entre novembro de 2017 e abril de 2018, nas clínicas do grupo Elsa Pereira (local de estágio curricular). As consultas de avaliação e seguimento foram efetuadas pelos diversos clínicos que trabalham nas referidas clínicas.

1.1. Tipo de estudo e Objetivos

Trata-se de um estudo longitudinal do diagnóstico e terapêutica do hipertireoidismo felino, de metodologia qualitativa e quantitativa, descritiva e inferencial, do tipo descritivo e comparativo.

Esta investigação teve como objetivo principal aprofundar os pressupostos clínicos de diagnóstico de hipertireoidismo felino bem como refletir sobre a eficácia das diferentes propostas terapêuticas.

No sentido de responder ao objetivo acima descrito estabeleceu-se uma metodologia longitudinal de acompanhamento dos casos em estudo e estabeleceram-se como objetivos: (1) Registrar a frequência de hipertireoidismo felino de acordo com o género, raça e estilo de vida, aquando do diagnóstico; (2) Registrar a idade média dos gatos aquando do diagnóstico de hipertireoidismo felino e de acordo com o género; (3) Registrar informação relativa à frequência dos sinais clínicos, das alterações laboratoriais hematológicas, das alterações laboratoriais bioquímicas, dos sinais ecográficos, dos sinais ecocardiográficos, dos valores de T4 total, dos valores de pressão arterial em gatos com hipertireoidismo felino aquando do diagnóstico e depois das terapêuticas instituídas, verificando se existem diferenças significativas entre o diagnóstico e as reavaliações após as diferentes terapêuticas instituídas; (4) Registrar a frequência da histopatologia das peças cirúrgicas excisadas; e (5) Analisar a eficácia dos três tratamentos instituídos (dieta, farmacologia e cirurgia) no controle dos valores de peso, pressão arterial sistólica e parâmetros bioquímicos renais de gatos com hipertireoidismo felino.

1.2. Seleção da Amostra

Foi estabelecido como critério de inclusão, tal como referido anteriormente, ter diagnóstico positivo de hipertiroidismo com base nos sinais clínicos acompanhados do aumento dos valores séricos de T4 total. Foram aceites todos os gatos com hipertiroidismo felino, diagnosticados ou consultados durante o período de estágio, tratando-se de uma amostra disponível. Durante este período foram observados/acompanhados 10 casos de hipertiroidismo felino.

Os dados clínicos para este estudo foram retirados do programa *Boomed* utilizado nas clínicas pertencentes ao grupo anteriormente mencionado e foram extraídos todos os dados referentes a: raça, idade aquando do diagnóstico, género, estilo de vida, patologias conhecidas, sinais clínicos, análises laboratoriais, doenças concomitantes, achados ecográficos, achados ecocardiográficos, terapêutica e recorrência da doença. O facto de não haver uma entrevista semi-dirigida no suporte à recolha dos dados anamnésicos, faz com que ocasionalmente alguns destes dados possam estar omissos das fichas clínicas dos casos em análise.

Os resultados decorrentes desta amostra serão apresentados de forma agrupada de acordo com as variáveis anteriormente descritas. Atendendo à reduzida dimensão desta e ao tipo de estudo delineado (longitudinal) serão sempre identificados para todos os parâmetros clínicos e laboratoriais os respetivos gatos nominalmente através da atribuição da letra G anexa ao número do sujeito (G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9 e G10), de forma a ser possível acompanhar a evolução temporal e resposta às diferentes terapêuticas instituídas para cada um dos gatos da amostra.

1.3. Procedimentos

Todos os animais da amostra deste estudo foram admitidos a consulta na qual foi registada a informação referente à sua história clínica. Previamente a qualquer manipulação foi realizada a medição da pressão arterial com o intuito de averiguar a presença/ausência de hipertensão. Foram considerados hipertensos todos os animais que apresentaram valores de pressão sistólica sanguínea superiores a 160 mmHg de acordo com a IRIS. Em seguida, foi realizado o exame físico e colheita de sangue por punção venosa na veia jugular, cefálica ou safena pela equipa clínica. A colheita de sangue para realização do hemograma, perfil bioquímico básico e medição sérica de T4 foi justificada pela suspeita de hipertiroidismo, baseada na presença de sinais inespecíficos (perda de peso, tiroide aumentada ou presença de quistos na mesma, vômito, diarreia, taquicardia, hipertensão, poliúria/polidipsia) ou no âmbito de avaliação preventiva de animais geriátricos. O sangue recolhido foi armazenado num tubo de colheita com EDTA, para realização de hemograma, e/ou num tubo

seco ou com heparina, para realização do perfil bioquímico básico e medição sérica de T4 total. Todas as amostras, previamente identificadas, foram enviadas para o mesmo laboratório certificado num prazo máximo de 12 horas, tendo sido refrigeradas após o momento da colheita e até ao seu envio. O intervalo de referência considerado para a concentração de T4 total foi o fornecido pelo laboratório (0,6 – 3,9 µg/dL), de acordo com Mooney e Peterson (2012), tendo sido considerados hipertiroides todos os gatos com valores séricos de T4 total acima de 3,9 µg/dL. Após o diagnóstico definitivo as opções terapêuticas consideradas neste estudo foram: (1) terapêutica farmacológica com metimazole; (2) terapêutica cirúrgica; e (3) terapêutica dietética. A terapêutica com metimazole e a terapêutica dietética foram utilizadas como primeira abordagem quer para controlo da patologia a longo prazo quer para estabilização pré-cirúrgica do paciente e a sua seleção teve como critérios a disponibilidade do proprietário para o cumprimento do protocolo medicamentoso estabelecido e o custo inerente a cada uma das terapêuticas. Foram propostas, como parte do protocolo diagnóstico estabelecido para este estudo, a execução de uma ecografia cervical, com o intuito de avaliar as dimensões – comprimento, largura e volume – dos lobos tiroideus afetados, e a realização de uma ecocardiografia a fim de avaliar as alterações cardíacas possivelmente existentes, tendo sido extraídos os valores para o parâmetros espessura do septo interventricular em diástole (SIVd), espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole (PLVEd), para verificar a possível existência de hipertrofia do miocárdio, diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole e em sístole (DVEd e DVEs, respetivamente), fração de encurtamento (FE), para avaliar a função sistólica, e o rácio entre o átrio esquerdo e a aorta (AE/Ao), para verificar a possível existência de dilatação atrial esquerda. A fração de encurtamento foi calculada com a seguinte fórmula: $[(DVEd - DVEs) / DVEd] \times 100$ (Boon, 2016).

Foi requisitada aos proprietários a realização de uma consulta de reavaliação 3 a 4 semanas após o início da terapêutica, ao fim de 3 meses, e posteriormente, com uma periodicidade semestral, com o intuito de realizar nova pesagem, nova medição sérica de T4 total, para averiguar a eventual necessidade de reajuste à dosagem terapêutica, realização do perfil bioquímico básico para avaliação dos parâmetros renais e hepáticos, possivelmente alterados em análises anteriores, bem como a medição da pressão arterial. O protocolo aplicado quanto aos períodos de reavaliação da eficácia da terapêutica farmacológica vai de encontro ao descrito por Daminet (2014), Nelson (2015) e Scott-Moncrieff (2015a).

De acordo com os resultados laboratoriais das várias medições de T4 total ao longo das reavaliações agendadas, foi planeada terapêutica cirúrgica (tiroidectomia unilateral) caso: (1) esta tenha sido solicitada pelos proprietários; (2) o paciente continuasse a apresentar valores elevados de T4 total, acompanhados ou não de sintomatologia clínica; ou (3) o paciente apresentasse sinais adversos à

medicação. A técnica cirúrgica aplicada foi a tiroidectomia extracapsular modificada, executada de acordo com o descrito por Birchard (2006) e Fossum (2015), uma vez que este procedimento é mais rápido, reduzindo o tempo anestésico e, por sua vez, os riscos inerentes, e está associada a uma menor hemorragia que poderá perturbar a visibilidade do campo cirúrgico, tal como defendido por Birchard (2006) e Scott-Moncrieff (2015a). As peças cirúrgicas foram devidamente acondicionadas e identificadas e enviadas para um laboratório de referência para caracterização histopatológica. Após a tiroidectomia, foi protocolada para este estudo uma reavaliação duas semanas depois para avaliação dos valores de peso, T4 total, possíveis alterações dos valores bioquímicos renais e hepáticos e medição da pressão arterial. As reavaliações seguintes foram efetuadas ao mês, três meses, e posteriormente, semestralmente.

1.4. Análise Estatística

Todos estes dados foram então seriados e individualmente inseridos numa base de dados, construída para o efeito, no programa estatístico SPSS (*Statitics Package for Social Sciences*) versão 20, para posterior tratamento e análise estatística.

Utilizou-se estatística descritiva (medidas de tendência central e de dispersão), para dar resposta aos objetivos descritivos e recorreu-se à estatística inferencial não paramétrica com aplicação do teste de *Wilcoxon*¹ para comparação intragrupos, ou seja, para comparação de todos os dados clínicos avaliados nos três momentos para cada um dos felinos da amostra e do teste de *Mann-Whitney*² para amostras independentes para dar resposta aos objetivos comparativos inter grupos. Utilizou-se um nível de significância de 0,05.

¹ O teste de Wilcoxon ou teste dos postos sinalizados de Wilcoxon é um [teste de hipóteses não paramétrico](#) utilizado quando se deseja comparar duas amostras relacionadas, amostras emparelhadas ou medidas repetidas em uma única amostra para avaliar se os postos médios populacionais diferem (Maroco, 2010).

² O teste U de Mann-Whitney é um teste não paramétrico aplicado para duas amostras independentes (Maroco, 2010).

Capítulo III

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados serão apresentados pela ordem dos momentos de avaliação e reavaliação, descritos nos procedimentos correspondendo a: (1) diagnóstico; (2) períodos das reavaliações pós terapêutica farmacológica ou dietética instituída (3-4 semanas/ 3 meses/ 6 meses); e (3) reavaliações pós cirurgia (2 semanas/ 1 mês/ 3 meses).

1. 1º MOMENTO – DIAGNÓSTICO

a) Idade aquando do diagnóstico e género

Dos 10 gatos, 5 eram machos e 5 eram fêmeas o que mostrou que não há predisposição de género. A maior parte destes animais (n=9) eram esterilizados.

Relativamente à idade, a maioria dos gatos (n=7) tem entre 13 e 16 anos, sendo o intervalo de idades entre 8 e 18 anos para a totalidade da amostra, com uma média de idades de 14 anos.

Não obstante a dimensão reduzida da amostra, a tabela 3 apresenta a média de idades de acordo com o género. Observa-se que o aparecimento da patologia nas fêmeas é mais tardio (M=15,60 anos) do que nos machos (M=12,00 anos). Pela aplicação do teste estatístico *Mann-Whitney* verifica-se que esta diferença é estatisticamente significativa (p=0,03) sendo que as fêmeas são significativamente mais velhas do que os machos aquando do diagnóstico.

Tabela 3. Média de idades (anos) da totalidade da amostra e de acordo com o género, e teste de *Mann-Whitney* para comparação de média de idades entre os dois géneros.

Idade (anos)		N	Mínima	Máxima	Média±Dp	p
Total da amostra		10	8	18	13, 80±2,82	
De acordo com o género	Machos	5	8	14	12,00±2,55	0,03
	Fêmeas	5	13	18	15,60±1,82	

Dp = Desvio padrão

Os resultados encontrados neste estudo, no que concerne à prevalência de género, vão de encontro aos resultados encontrados por Kass *et al.* (1999) e Mooney (2010), onde também não se verificou haver uma prevalência preferencial por nenhum dos géneros.

Relativamente à idade, os gatos da amostra são seniores ([11-14] anos) e geriátricos (>15 anos), de acordo com a classificação da *European Society of Feline Medicine*, apresentando uma média de idades similar à encontrada nos estudos de De Wet, *et al.* (2009) e McLean *et al.* (2017). Também, como referido na literatura por vários autores (Nelson, 2015; Scott-Moncrieff, 2015a; Volckaert *et al.*, 2016) nesta amostra também se verifica que apenas um dos gatos apresenta idade inferior a 10 anos, aquando do diagnóstico.

b) Raça, Estilo de Vida e Dieta

Todos os felinos desta amostra pertencem à raça Doméstico de pêlo curto e apresentam um estilo de vida indoor. Estes factos são corroborados pelo estudo de Marques (2015), quanto à raça, no qual 78% de uma amostra de 46 gatos com hipertiroidismo pertenciam a esta raça e pelos estudos de Mooney (2010) e Scott-Moncrieff (2015a), quanto ao estilo de vida, o que aumenta a exposição aos PBDEs, um disruptor da tiroide. Não obstante, tal como referenciado na revisão bibliográfica, esta associação relativa ao estilo de vida não é corroborada de forma consistente nos estudos desenvolvidos.

Não foi possível a recolha de informação referente à dieta realizada pelos sujeitos da amostra em estudo.

c) Comorbilidades

Esta amostra caracteriza-se na sua maioria por gatos saudáveis anteriormente ao diagnóstico de hipertiroidismo felino, com exceção de dois gatos, o G5, que apresentava um diagnóstico anterior de cardiomiopatia hipertrófica, e o G6, com um diagnóstico anterior de doença renal.

O conhecimento da existência das patologias previamente diagnosticadas ao hipertiroidismo felino reveste-se de importância na interpretação da apresentação clínica e dos valores laboratoriais apresentados pelos referidos gatos aquando do diagnóstico e reavaliações, tal como referido por Peterson *et al.* (2018) e Wakeling *et al.* (2008) no que concerne à doença renal e por Mooney (2010) relativamente à cardiomiopatia hipertrófica.

d) Sinais clínicos

A tabela 4 apresenta a frequência dos sinais clínicos encontrados para a amostra deste estudo. O sinal clínico presente na totalidade da amostra foi a perda de peso (100%). O peso aquando do diagnóstico dos gatos desta amostra variou entre [2,2-4] kg, com uma média de $2,97 \pm 0,59$ kg (tabela 5). Para um melhor entendimento da evolução da perda de peso aquando do diagnóstico, consta da tabela 5 os valores do peso corporal registados pela amostra aproximadamente um ano prévio ao diagnóstico de hipertiroidismo felino, cujos valores variaram entre [2,7-5,2] kg, com uma média de $3,8 \pm 0,78$ kg. Os gatos desta amostra apresentaram uma perda ponderal de cerca de 1 Kg no último ano e a diferença de peso entre estes dois momentos é estatisticamente significativa ($Z = -2,812$; $p = 0,01$).

Tabela 4. Frequência dos sinais clínicos da amostra

(N=10)	Sim	G	Não	G
Perda de peso	100	Todos	0	Nenhum
Hipertensão	70	G1; G2; G4; G6; G7; G9; G10	20	G3; G5
Taquicardia	50	G1; G2; G4; G7; G10	50	G3; G5; G6; G8; G9
Tiroide palpável	50	G1; G2; G3; G4; G6	50	G5; G7; G8; G9; G10
Vômito	40	G4; G5; G8; G9	60	G1; G2; G3; G6; G7; G10
PU/PD	20	G3; G10	80	G1; G2; G4; G5; G6; G7; G8; G9
Desidratação	20	G3; G4	80	G1; G2; G5; G6; G7; G8; G9; G10
Diarreia	10	G4	90	G1; G2; G3; G5; G6; G7; G8; G9; G10

Tabela 5. Valores do peso aquando do diagnóstico dos gatos desta amostra

Peso / Gatos	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9	G10	p
1 ano prévio (kg)	4,1	5,2	3,5	3,7	3,1	4,7	3,0	2,7	3,8	4,3	0,01*
Ao diagnóstico (kg)	3,6	3,5	2,7	2,9	2,5	4,0	2,4	2,2	3,2	2,7	

* teste de Wilcoxon para amostras emparelhadas

A tabela 6 mostra-nos a existência de hipertensão em 70% dos gatos, aquando do diagnóstico. Os valores de PAS da amostra variaram entre [140-210] mmHg, com uma média de $175,9 \pm 21,2$ mmHg. Os valores patológicos de PAS nesta amostra oscilaram entre [167-210] mmHg, com uma média de $183,3 \pm 16,8$ mmHg. A inexistência de valores de PAS para o G8 deve-se à impossibilidade da realização desta medição num ambiente com indutores de stresse mínimos devido às características comportamentais do sujeito.

Tabela 6. Valores da pressão arterial sistólica (PAS) aquando do diagnóstico

Gatos	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9	G10
PAS (mmHg)	167	173	140	170	160	190	173	-	200	210

A observação de taquicardia e de tiroide palpável dividem-se equitativamente entre a sua observação e a sua ausência. Os restantes sinais clínicos (vómito, PU/PD, desidratação e diarreia) não estiveram presentes na maioria dos gatos (tabela 6). Como podemos observar na tabela, o G4 é o único gato que apresenta simultaneamente perda de peso, tiroide palpável, taquicardia, vómito, desidratação e diarreia.

Todos os gatos desta amostra apresentaram perda de peso, facto que, segundo Feldman e Nelson (2015) se torna mais evidente quando mais de 10% do peso corporal é perdido. A perda de peso, que ocorre por um aumento geral da taxa metabólica, também é referida na literatura por Feldman e Nelson (2004), Mooney (2010), Nelson (2015) e Scott-Montcrieff, (2015a), como sendo o sinal clínico presente com maior frequência em gatos hipertiroideos, o que também foi verificado nesta amostra. Apesar de os mesmos autores referirem ainda a presença de tiroide palpável na maioria dos gatos com hipertiroidismo tal não se verificou nesta amostra, com provável relação à sua reduzida dimensão.

Olson (2001) refere que a hipertensão ocorre em 87% dos casos tendo como prováveis causas as combinações entre o estado hiperdinâmico do coração, a hipernatremia, os baixos níveis de vasodilatadores renais, a perda de autoregulação da pressão sanguínea glomerular e a ativação do SRAA, fatores que poderão estar presentes nos 8 gatos desta amostra que manifestaram hipertensão aquando do diagnóstico. Thompson (2004) refere ainda que o aumento da pressão arterial pode ocorrer devido ao aumento da frequência cardíaca, que pode surgir pela libertação de catecolaminas, libertadas em situações de “stresse” como o “efeito da bata branca”, a permanência na sala de espera ou a viagem até à clínica veterinária. A frequência elevada de valores aumentados da pressão sistólica sanguínea em gatos hipertiroideos também foi verificada em 78% dos casos no estudo de Ribeiro (2016) numa dimensão amostral de 37 gatos. É de salientar a possível relação entre o sinal clínico de hipertensão apresentado pelo G6 e a sua patologia anteriormente diagnosticada, doença renal. O G5, anteriormente diagnosticado com cardiomiopatia hipertrófica (CMH), não apresenta valores compatíveis com hipertensão uma vez medicado com atenolol, um β -bloqueador utilizado no tratamento de CMH que, entre outros efeitos, reduz o output cardíaco e a necessidade de oxigénio, reduzindo também a pressão sanguínea.

No que respeita aos restantes sinais clínicos (taquicardia, vômito, PU/PD, desidratação e diarreia) a literatura também os refere com ocorrências abaixo dos 50% o que vai de encontro ao encontrado nesta amostra.

e) Sinais laboratoriais

A tabela 7 apresenta os valores dos parâmetros hematológicos e bioquímicos descritos na revisão bibliográfica como estando possivelmente alterados na presença de hipertiroidismo felino. Todos os indivíduos da amostra realizaram um perfil bioquímico básico. Não foi realizado hemograma ao G2 e G9 por contenção de custos por parte do proprietário. O comportamento dos valores das variáveis bioquímicas analisadas encontra-se representada, em função do limite superior dos valores de referência, nos gráficos 1,2 e 3 (anexo 4).

Tabela 7. Frequência das alterações laboratoriais da amostra

Alteração Laboratorial	Frequência (%)				
	Sim	G	Não	G	NA
Hematologia					
Hematócrito aumentado	20	G4; G6	60	G1; G3; G5; G7; G8; G10	20
Anemia	0	Nenhum	80	G1; G3; G4; G5; G6; G7; G8; G10	20
VCM aumentado	40	G3; G4; G6; G8	40	G1; G5; G7; G10	20
Linfocitose	10	G4	70	G1; G3; G5; G6; G7; G8; G10	20
Eosinofilia	0	Nenhum	80	G1; G3; G4; G5; G6; G7; G8; G10	20
Bioquímicas					
ALT aumentada	50	G3; G4; G5; G9	50	G1; G2; G6; G7; G8; G10	0
FAS aumentada	40	G3; G5; G9; G10	60	G1; G2; G4; G6; G7; G8	0
Ureia aumentada	40	G1; G2; G3; G4	60	G5; G6; G7; G8; G9; G10	0
Creatinina aumentada	0	Nenhum	100	Todos	0

NA = valor não disponível; ALT = Alanina Aminotransferase; FAS = Fosfatase alcalina sérica; VCM = Volume Corpuscular Médio; G = Gatos da amostra

• Valores de T4 total

Todos os animais desta amostra apresentaram valores de T4 total aumentados, facto que sustenta o diagnóstico definitivo de hipertiroidismo felino e definido como critério de inclusão nesta amostra (tabela 8). Os valores de T4 total desta amostra oscilaram entre [4,5 - >8] µg/dL.

Tabela 8. Valores de T4 total da amostra aquando do diagnóstico (µg/dL)

Gatos	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9	G10
Valores de T4 total*	>8	7,3	>8	6,4	>8	6,4	6,8	6,5	>8	4,5

*intervalo de referência 0,6 – 3,9 µg/dL

• Hemograma

O volume corpuscular médio, o hematócrito aumentado e a linfocitose foram as alterações laboratoriais hematológicas observadas na amostra, ainda que numa pequena percentagem (40%, 20% e 10%, respetivamente). Não foi verificada anemia nem eosinofilia em nenhum dos gatos deste estudo.

O G4 foi o gato com mais alterações hematológicas apresentando simultaneamente hematócrito aumentado, volume corpuscular médio aumentado, linfocitose e neutrofilia. Não foram observadas alterações em nenhum parâmetro hematológico nos G1, G5, G7 e G10.

Broussard *et al.* (1995), Mooney (2010), Scott-Moncrieff (2015a) e Volckaert *et al.* (2016) referem que a alteração laboratorial hematológica mais frequente é o aumento do hematócrito facto também observável neste estudo. Os mesmos autores referem ainda que o volume corpuscular médio é outra alteração também descrita em gatos com hipertiroidismo, que se pode comprovar nesta amostra nos G3, G4, G6 e G8. A alteração destes parâmetros hematológicos reflete provavelmente o aumento da produção de eritropoetina secundária ao aumento do consumo de oxigénio e ao aumento da estimulação β-adrenérgica direta na medula, mediada pelas hormonas tiroideias. A anemia, ausente na amostra deste estudo, está normalmente associada aos casos de hipertiroidismo severo nos quais se constata a existência de exaustão da medula óssea ou deficiência em ferro ou outros micronutrientes como referido por vários autores consistentemente ao longo dos tempos, nomeadamente Thoday e Mooney, em 1992, e mais recentemente em 2015 por Scott-Moncrieff. Casos de eosinofilia e linfocitose têm sido descritos num pequeno número de casos por autores como Thoday e Mooney (1992), Feldman e Nelson (2004) e Mooney (2010), estando possivelmente relacionados com a diminuição relativa do cortisol disponível secundário ao excesso de hormonas tiroideias circulantes.

• Perfil Bioquímico

As alterações bioquímicas mais frequentes nesta amostra são o aumento dos valores séricos da alanina aminotransferase (50%), fosfatase alcalina sérica (40%) e ureia (40%).

Assim, os parâmetros bioquímicos hepáticos (ALT e FAS) estiveram alterados num maior número de casos, verificando-se o seu aumento simultâneo em dois gatos (G3 e G5).

Tabela 9. Valores dos parâmetros laboratoriais hepáticos e renais da amostra aquando do diagnóstico

Gatos	Valores de Referência	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9	G10
ALT	0-105 (U/L)	44	47	363	146	557	158	66	103	618	26
FAS	0-123 (U/L)	71	114	234	75	290	44	26	61	110	224
Ureia	13-33 (mg/dL)	53	58	36	53	33	25	31	24	18	25
Creatinina	0,9-1,9 (mg/dL)	0,9	1,5	1,3	0,9	1,0	1,2	1,5	1,2	0,9	0,9

ALT – Alanina aminotransferase; FAS – Fosfatase alcalina sérica; G – Gatos da amostra

Dado o aumento dos níveis sérico de ureia (tabela 9) verificado nos G1, G2, G3 e G4 sugeriu-se a alteração da alimentação destes gatos exclusivamente para uma ração indicada para a sua condição renal.

Relativamente aos parâmetros bioquímicos, a amostra deste estudo manifestou valores de ALT entre [26 – 618] U/L, com uma média de $212,8 \pm 220,4$ U/L, de FAS entre [26-290] U/L, com uma média de $124,9 \pm 91,4$ U/L, de ureia entre [18-58] mg/dL, com uma média de $35,6 \pm 14,1$ mg/dL, e de creatinina entre [0,9-1,5] mg/dL, com uma média de $1,1 \pm 0,2$ mg/dL.

Considerando apenas os valores patológicos dos parâmetros bioquímicos desta amostra, estes oscilaram entre [146 – 618] U/L, com uma média de $368,4 \pm 218,9$ U/L (N=5) para a ALT, entre [224-290] U/L, com uma média de $249,3 \pm 35,6$ U/L (N=3) para a FAS, e entre [36-58] mg/dL, com uma média de $50,0 \pm 9,6$ mg/dL (N=4) para a ureia.

Tal como corroborado por Mooney (2010), Scott-Moncrieff (2015a), Thoday e Mooney (1992) e Vaske *et al.* (2014), o aumento dos valores das enzimas hepáticas, mais especificamente da alanina aminotransferase e fosfatase alcalina sérica constitui a alteração bioquímica mais frequentemente encontrada em gatos hipertiroídeos, sendo que cerca de 70% da população apresenta um aumento simultâneo destas enzimas e cerca de 90% exhibe o aumento de uma delas. Tal como afirmado pelos autores anteriormente citados, também nos gatos em que se verificou esta alteração, a maioria destes aumentos são ligeiros a moderados (inferior a 500 IU/L). As causas que sustentam estas alterações não são ainda totalmente conhecidas, embora Mooney e Peterson (2012) afirmem haver relação

provável com fatores como má nutrição, insuficiência cardíaca congestiva, infeção, hipoxia hepática e o efeito direto das hormonas tiroideias no fígado.

A ureia foi o único parâmetro renal nesta amostra a exhibir valores séricos aumentados, como podemos verifica na tabela 11. O aumento dos destes exibido pelos G3 e G4 poderão ser justificados pela desidratação apresentada por estes indivíduos aquando do exame físico, tal como referido por Neiger (2005). Relativamente ao G1 e G2, a etiologia da presença de valores séricos de ureia aumentados não é conhecida, no entanto Gough (2007) identifica como possíveis causas principais para o aumento deste parâmetro a desidratação, estado catabólico, dieta rica em proteína, doença renal, doença cardíaca (diminuição do output cardíaco) e fármacos (antibióticos, córticos, entre outros). O G6, apesar de ter doença renal anteriormente diagnosticada, não apresenta alteração de nenhum parâmetro renal pelo facto de se encontrar a fazer uma ração adequada à sua condição, caracterizada pelo restrição proteica e utilização de proteína de elevada qualidade. Apesar de não ter sido verificada nenhuma alteração nos valores de creatinina nos gatos desta amostra, como podemos verificar na tabela 11, esta pode apresentar-se aumentada, no entanto, apesar de tal facto não ser inesperado dada a faixa etária média dos gatos com hipertiroidismo, o mecanismo responsável não é ainda conhecido.

A introdução de uma dieta adequada foi implementada como uma estratégia de controlo/prevenção às condições renais apresentados pelos gatos desta amostra sempre que os valores de ureia e creatinina se revelaram patológicos. Esta alteração dietética é defendida na literatura, como desempenhando um papel fulcral em gatos com doença renal, por Polzin *et al.* (2005) e caracteriza-se por apresentar uma redução do teor de proteínas, fósforo e sódio, suplementação com antioxidantes e vitaminas, um aumento dos teores de potássio e energia mantendo um efeito neutro sobre o equilíbrio ácido-base, bem como um aumento do nível de fibra para melhorar a excreção dos produtos nitrogenados, resultantes do catabolismo proteico, por via gastrointestinal, tal como referido por Polzin, Osborne, Ross e Jacob (2000).

f) Ecocardiografia

Os gatos G1, G2, G3, G4, G5 e G7 realizaram ecocardiografia aquando do diagnóstico para avaliação da existência de possíveis alterações cardíacas associadas à tirotoxicose (tabela 10).

Os restantes gatos da amostra não realizaram a ecocardiografia protocolada por impossibilidade económica por parte dos proprietários.

A maioria dos gatos (G2, G3, G4, G5 e G7) registou um aumento da espessura do septo interventricular em diástole (SIVd). Destes, apenas dois (G4 e G5) apresentaram, para além desta alteração, simultaneamente o aumento da espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole.

Relativamente ao diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole e em sístole, todos os gatos avaliados registaram valores dentro do intervalo de referência, com uma média de $14,1 \pm 1,6$ mm (n=5) para o DVEd, e de $[5,4-8,5]$ mm e com uma média de $7,2 \pm 1,3$ mm (n=5) para o DVEs. A avaliação destes parâmetros não foi possível no G3, uma vez que as características comportamentais deste não possibilitaram a realização do exame em modo M. Todos os gatos apresentaram valores de FE normais, de $[39-64]\%$, com uma média de $48,6 \pm 10,6\%$ (n=5), com exceção do G5 que registou um valor marginalmente diminuído, não valorizável.

Tabela 10. Valores dos parâmetros avaliados na ecocardiografia aquando do diagnóstico.

Gatos	AE/Ao (mm)	SIVd (mm)	PLVEd (mm)	DVEd (mm)	DVEs (mm)	FE (%)
G1	1,2	5,7	4,8	14	8,3	41
G2	1,3	6,2	4,9	15	6,7	55
G3	1,4	7,4	5,8	-	-	-
G4	1,3	7,3	6,7	15	5,4	64
G5	1,0	7,0	6,5	11,4	7,0	39
G7	1,5	7,4	5,9	15,3	8,5	44

Valores de referência: AE/Ao - $<1,5$ mm ; SIVd - <6 mm ; PLVEd - <6 mm; DVEd - $[10,8 - 21,4]$ mm ; DVEs - $[4,0 - 11,2]$ mm ; FE - $[40 - 67]\%$

Nenhum dos gatos da amostra apresentou valores alterados de AE/Ao, com um intervalo de valores registado de $[1,0-1,5]$ mm, com uma média de $1,3 \pm 0,2$ mm (n=6).

Para o SIVd e para o PLVEd foram registados valores entre $[5,7-7,4]$ mm, com uma média de $6,8 \pm 0,7$ mm (n=6), e entre $[4,8-6,7]$ mm, com uma média de $5,8 \pm 0,8$ mm (n=6), respetivamente.

O aumento dos valores de SIVd nos gatos G2, G3, G4, G5 e G7 bem como do aumento simultâneo dos valores da PLVEd nos G4 e G5, indica a presença de uma hipertrofia do septo interventricular, relativamente aos primeiros, e está associada a uma hipertrofia da parede livre do ventrículo esquerdo nos dois últimos. Estas alterações verificadas nesta amostra vão de encontro ao encontrado por Bonde *et al.* (1988), Feldman e Nelson (2004) e Scott-Moncrieff (2015a), que referem que estas alterações ecocardiográficas são as mais comuns em gatos hipertiroídeos.

Verificou-se também, nesta amostra, a ligeira diminuição da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo em diástole num gato (G5), com aumento simultâneo do SIVd e PLVEd, com causa

provável na cardiomiopatia hipertrófica diagnosticada anteriormente ao diagnóstico de hipertireoidismo.

Apesar de também referida por Bonde *et al.* (1988), Feldman e Nelson (2004) e Scott-Moncrieff (2015a) como uma possível alteração ecocardiográfica, não foi verificada nesta amostra a presença de dilatação atrial ou ventricular esquerdas.

g) Ecografia cervical

Os G7, G8, G9 e G10 não realizaram a ecografia cervical protocolada por contenção de custos por parte dos proprietários.

A tabela 11 apresenta as dimensões - comprimento, largura e volume – dos lobos tiroideus afetados obtidas através da ecografia cervical protocolada neste estudo. Em todas as ecografias cervicais realizadas apenas um dos lobos tiroideus se apresentou alterado.

As dimensões dos lobos alterados oscilaram entre [1,59-3,37] cm, com uma média de $2,31 \pm 0,55$ cm, quanto ao comprimento, entre [0,48-2,61] cm, com uma média de $1,01 \pm 0,79$ cm, quanto à largura e entre [150-4400] mm³, com uma média de $1131,33 \pm 1613,82$ mm³ quanto ao volume. Os valores de desvio padrão do volume observados devem-se ao facto de o G4 apresentar um volume muito díspar da amostra causado por uma lesão quística única de grandes dimensões no lobo tiroideu afetado. Excluindo G4, a restante amostra apresentou dimensões dos lobos alterados que oscilaram entre [1,59-2,44] cm, com uma média de $2,12 \pm 0,32$ cm, quanto ao comprimento, entre [0,48-0,87] cm, com uma média de $0,69 \pm 0,15$ cm, quanto à largura e entre [150-760] mm³, com uma média de $477,6 \pm 224,19$ mm³ quanto ao volume.

Tabela 11. Valores do comprimento, largura e volume das tiroides afetadas obtidos por ecografia cervical.

Gatos	Comprimento (cm)	Largura (cm)	Volume (mm³)
G1	1,59	0,48	150
G2	2,19	0,87	760
G3	2,44	0,68	586
G4	3,27	2,61	4400
G5	2,07	0,62	435
G6	2,3	0,82	457

Valores de referência: Comprimento = 1,5 – 2,5 cm; Largura = 0,2 – 0,3 cm; Volume 40-140 mm³

Tal como referido por Barberet et al. (2010) e encontrado nesta amostra, os valores de comprimento dos lobos tiroideus afetados podem-se manter dentro do intervalo de referência. O aumento do volume do lobo tiroideu afetado nos gatos desta amostra, com exceção do G4 pelas razões

anteriormente referidas, vai de encontro aos resultados de Wells (2001) com 7 gatos onde o volume oscilou entre 180 a 700 mm³. Não obstante de o valor médio de volume encontrado para esta amostra (478 mm³) tenham sido inferiores aos encontrados por Barberet et al. (2010) com 15 gatos, onde o volume médio encontrado foi de 819 mm³.

h) Terapêutica instituída

Após o diagnóstico definitivo todos os pacientes iniciaram terapêutica farmacológica com metimazole, à exceção do G10 que, por incapacidade de administração da medicação *per os* por parte do proprietário, foi necessário recorrer exclusivamente à terapêutica dietética com uma ração certificada com restrição de iodo. A terapêutica com metimazole teve como objetivo o controlo da patologia a longo prazo ou a estabilização do paciente antes da realização da tiroidectomia. Os restantes gatos da amostra iniciaram a terapêutica com metimazole na dosagem inicial de 2,5 mg duas vezes por dia, com exceção do G4 que, por dificuldade por parte do proprietário na administração bidiária do fármaco, dadas as características comportamentais do gato, iniciou a terapêutica farmacológica na dose inicial de 5 mg uma vez por dia.

A periodicidade e dosagem diária da terapêutica farmacológica instituída teve como fundamento o descrito por Carney *et al.* (2016), Daminet et al.(2014), Mooney (2010) e Peterson *et al.* (1988).

2. 2º Momento – Reavaliações Pós Terapêutica Farmacológica ou Dietética Instituída

Para facilitar a leitura foram incluídos nas tabelas os valores registados no 1º momento deste estudo para todos os parâmetros.

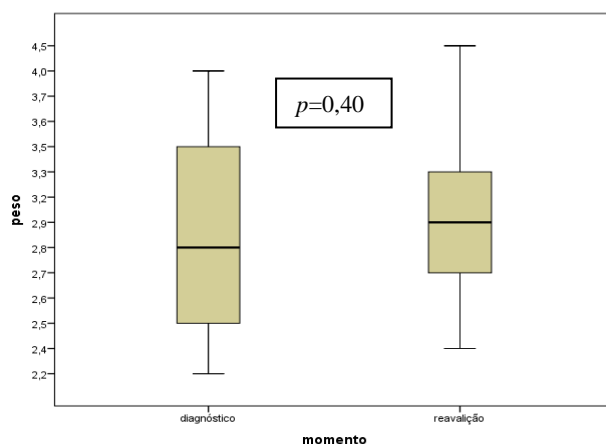
a) Valores do peso corporal ao longo das reavaliações

Não serão apresentados valores posteriores à primeira reavaliação do G10 uma vez que esta coincidiu com o término do período de recolha de dados deste estudo.

O peso registado pela amostra ao longo das reavaliações do segundo momento deste estudo encontra-se apresentado na tabela 12.

A maioria dos gatos da amostra (N=7; G2, G5, G6, G7, G8, G9 e G10) apresentou, aquando da primeira reavaliação passados 3-4 semanas do diagnóstico, um aumento do peso corporal. O G3 e o G4 mantiveram o peso registado anteriormente. Relativamente ao G1, verificou-se uma diminuição do peso corporal com possível relação com o facto de este se apresentar com rinite e, referido pelo proprietário, apetite caprichoso. Apesar da evidência do aumento do peso na maioria dos gatos da amostra nesta reavaliação quando comparados os mesmo valores aquando do diagnóstico, o aumento registado não foi estatisticamente significativo ($Z=-0,841$; $p=0,40$), apresentando um peso aquando do diagnóstico que oscilou entre [2,2-4] kg, com uma média de $2,97\pm0,59$ kg, e um intervalo de peso de [2,4 – 4,5] kg, com uma média de $3,1\pm0,6$ kg na primeira reavaliação do segundo momento (Gráfico 4).

Gráfico 4. Boxplot representativa da comparação dos valores de peso corporal entre o diagnóstico e a 1ª reavaliação do segundo momento. Teste de Wilcoxon para amostras emparelhadas.



Na segunda reavaliação, relativamente aos gatos que não realizaram tiroidectomia (G1, G7, G8 e G9), três deles registaram um aumento do peso corporal (G1, G7 e o G9), enquanto que o G8 apresentou uma diminuição deste mesmo valor. O intervalo de pesos apresentado foi de [2,1-3,7] kg, com uma média de $3,1\pm0,7$ kg. Considerando apenas estes quatro gatos, a evolução observada entre a primeira ($M=2,9\pm0,4$ kg) e segunda reavaliação do segundo momento não é estatisticamente significativa ($Z=-0,921$; $p=0,36$).

No que concerne à terceira reavaliação, dos gatos admitidos (G7, G8 e G9), dois deles (G7 e G9) apresentaram uma diminuição ligeira do peso corporal enquanto o G8 demonstrou um ligeiro aumento deste mesmo valor. Os valores oscilaram entre [2,3 – 3,5] kg, com uma média de $2,9\pm0,6$ kg. Considerando apenas estes três gatos, a evolução observada entre a segunda ($M=2,9\pm0,8$ kg) e terceira reavaliação do segundo momento não é estatisticamente significativa ($Z=-0,000$; $p=1,00$).

Tabela 12. Evolução do peso ao longo várias reavaliações realizadas

Gatos	Dx	1º reav (3-4s)	2º reav (3m)	3º reav (6m)
G1	3,6 ▼	3,3 ▼	3,7 ▲	Cx
G2	3,5 ▼	3,7 ▲	Cx	Cx
G3	2,7 ▼	2,7 =		
G4	2,9 ▼	2,9 =		
G5	2,5 ▼	2,6 ▲		
G6	4,0 ▼	4,5 ▲		
G7	2,4 ▼	2,8 ▲	3,0 ▲	2,9 ▼
G8	2,2 ▼	2,4 ▲	2,1 ▼	2,3 ▲
G9	3,2 ▼	3,3 ▲	3,6 ▲	3,5 ▼
G10	2,7 ▼	2,9 ▲	FPE	FPE

FPE – fim do período de estágio

É expectável que, com o atingir do estado eutiroideu e a normalização da taxa metabólica, estes animais apresentem um aumento progressivo do peso corporal ao longo das reavaliações protocoladas, evidência verificada no comportamento desta variável nos gatos desta amostra.

Nesta reavaliação, relativamente aos gatos que não realizaram tiroidectomia (G1, G7, G8 e G9), três deles registaram um aumento do peso corporal (G1, G7 e o G9), enquanto que o G8 apresentou uma diminuição deste mesmo valor com provável relação com a anorexia provocada pelo deterioramento do sistema renal apresentado por este gato aquando da segunda reavaliação, como se pode verificar na tabela 16 pelos valores bioquímicos renais.

As diferenças subtis de peso, aproximadamente de 100 gramas, demonstradas pelos gatos desta amostra verificadas ao longo das reavaliações, têm causa provável em processos fisiológicos, nomeadamente a hora da pesagem com relação à hora de excreção de urina e fezes e/ou horário de alimentação e hidratação.

b) T4 total ao longo das reavaliações

Os valores de T4 total observados neste segundo momento encontram-se apresentados na tabela 13.

Todos os gatos da amostra compareceram para a primeira consulta de reavaliação 3 a 4 semanas após o diagnóstico, cumprindo o protocolo de reavaliação estabelecido anteriormente, com exceção do G10 que foi admitido a consulta 9 semanas após o diagnóstico, por não comparência anterior por

parte dos proprietários. Nesta reavaliação, todos os gatos registaram valores de T4 total dentro do intervalo de referência, salvo o G4 que manteve o valor aumentado. Posto isto, a decisão terapêutica para os gatos da amostra na primeira reavaliação foi:

- G1, G7, G8 e G9: mantêm terapêutica farmacológica na dose de 2,5 mg duas vezes por dia
- G10: mantém alimentação exclusiva com a ração previamente indicada
- G2, G3 e G5: agendaram a realização de tiroidectomia por decisão dos proprietários
- G4 e G6: agendaram a realização de tiroidectomia pela apresentação de valores aumentados de T4 total apesar da terapêutica farmacológica instituída

A segunda reavaliação protocolada foi realizada 3 meses após a primeira reavaliação. Apenas serão descritos os valores de T4 total dos sujeitos que mantiveram a terapêutica anteriormente instituída (G1, G7, G8 e G9) uma vez que os que realizaram tiroidectomia (G2, G3, G4, G5 e G6) serão descritos no 3º momento deste estudo. Não serão apresentados valores posteriores à primeira reavaliação do G10 uma vez que esta coincidiu com o término do período de recolha de dados deste estudo. Nesta reavaliação, apenas um gato (G1) apresentou valores aumentados de T4 total enquanto três gatos (G7, G8 e G9) normalizaram os valores. Posto isto, a decisão terapêutica para os gatos da amostra na segunda reavaliação foi:

- G1: agendou a realização de tiroidectomia pela apresentação de valores aumentados de T4 total apesar da terapêutica farmacológica instituída
- G7, G8 e G9: mantêm a terapêutica farmacológica na dose de 2,5 mg duas vezes por dia

Tabela 13. Evolução dos valores de T4 ao longo várias reavaliações realizadas no 2º momento.

Gatos	dx	1ª reav (3/4 sm)	DT	2ª reav (3 m)	DT	3ª reav (6 m)	DT
G1	>8	1,7	MM	4,9	Cx		
G2	7,3	3,0	Cx				
G3	>8	3,6	Cx				
G4	6,4	6,2	Cx				
G5	>8	2,6	Cx				
G6	6,4	6,3	Cx				
G7	6,8	2,5	MM	1,2	MM	2,2	MM
G8	6,5	3,2	MM	2,7	MM	2,3	MM
G9	>8	2,6	MM	1,8	MM	0,9	MM
G10	4,5	9 sem – 3,6	Ração	FPE	FPE	FPE	FPE

Intervalo de referência 0,6 – 3,9 µg/dL; MM – mantém medicação; DT – decisão terapêutica; FPE – fim do período de estágio

Foi realizada a terceira reavaliação protocolada 6 meses após a segunda reavaliação. Tal como sucedido anteriormente, apenas serão descritos os valores de T4 total dos sujeitos que mantiveram a terapêutica anteriormente instituída (G7, G8 e G9). Nesta reavaliação, todos os gatos admitidos apresentaram valores de T4 total dentro do intervalo de referência, tendo sido por isso tomada a decisão de manter a terapêutica farmacológica na dose de 2,5 mg duas vezes por dia.

O metimazole não é uma terapêutica definitiva e como tal não destrói o tecido tiroideu adenomatoso ou hiperplásico, o que faz com que este tecido continue a crescer o que pode tornar necessário o reajuste da dose eficaz de metimazole para controlar a tirotoxicose que aumenta progressivamente, tal como descrito por Aldridge, et al. (2015), Hill *et al.* (2011) e Peterson, Broome e Rishniw (2016). Este facto pode justificar o reaparecimento de valores aumentados da T4 total ao longo das reavaliações realizadas nos gatos G1, G4 e G6.

Para além do referido anteriormente, é de realçar que a manutenção do valor de T4 aumentado do G4 pode ter como causa provável o facto de este ter realizado toma diária de 5 mg de metimazole, ao invés da toma bidiária de 2,5 mg protocolada. Como verificado por Trepanier *et al.* (2001) um menor número de gatos hipertiroideus atingiu o estado eutiroideu no espaço de duas semanas a realizar a toma diária de 5 mg de metimazole, quando comparados com gatos que realizaram o protocolo bidiário.

c) Valores dos parâmetros bioquímicos hepáticos (ALT e FAS) ao longo das reavaliações

Não serão apresentados valores do G10 posteriores ao diagnóstico por contenção de custos por parte do proprietário.

A tabela 14 apresenta os valores dos parâmetros bioquímicos hepáticos dos gatos da amostra ao longo das reavaliações protocoladas para o segundo momento deste estudo.

Os gatos G1, G2, G7, e G8 apresentaram valores de ALT e FAS dentro do intervalo de referência aquando do diagnóstico e em todas as reavaliações realizadas.

Para os gatos desta amostra, os valores de ALT registados foram [19-154] U/L, com uma média de $93,9 \pm 47,4$ U/L, aquando da primeira reavaliação (n=9), e [57-95] U/L, com uma média de $74,3 \pm 15,8$ U/L, na segunda reavaliação (n=4), verificando-se um decréscimo dos valores da primeira para a segunda reavaliação.

A evolução da ALT observada pelo grupo apresentou diferenças estatisticamente significativas entre o diagnóstico e a primeira reavaliação do segundo momento ($Z = -1,955$; $p = 0,05$), com valores

significativamente inferiores na primeira reavaliação ($M_{\text{dig}} = 212,8 \pm 220,4$ vs $M_{1^{\text{reav}}} = 93,9 \pm 47,4$ U/L) (Gráficos 5 e 6 – anexo 5). O mesmo não foi verificado entre as duas primeiras reavaliações do segundo momento deste estudo onde esta variável não apresentou uma diminuição significativa ($Z = -0,365$; $p = 0,72$).

Relativamente à FAS, os valores observados foram [18-127] U/L, com uma média de $69,9 \pm 40,3$ U/L, aquando da primeira reavaliação ($n=9$), e [32-117] U/L, com uma média de $78,0 \pm 43,9$ U/L, na segunda reavaliação ($n=4$), verificando-se um aumento dos valores da primeira para a segunda reavaliação.

A evolução da FAS apresentou diferenças estatisticamente significativas entre o diagnóstico e a primeira reavaliação do segundo momento ($Z = -1,955$; $p = 0,05$), com valores significativamente inferiores na primeira reavaliação ($M_{\text{dig}} = 124,9 \pm 91,4$ vs $M_{1^{\text{reav}}} = 69,9 \pm 40,3$ U/L). O mesmo não foi verificado entre as duas primeiras reavaliações do segundo momento deste estudo onde esta variável não apresentou uma diminuição significativa ($Z = -0,552$; $p = 0,58$).

Dos 5 sujeitos que apresentaram valores aumentados de ALT aquando do diagnóstico (G3, G4, G5, G6 e G9), 4 deles (G3, G4, G5 e G6) mantiveram valores patologicamente aumentados na primeira reavaliação, realizada às 3-4 semanas. No entanto, não obstante de se manterem aumentados, estes valores estavam significativamente mais baixos ($Z = -2,023$; $p = 0,04$), com uma média de valores patológicos de $127,4 \pm 30,3$ U/L, quando comparados com os valores obtidos aquando do diagnóstico que apresentava uma média de valores patológico de $368,4 \pm 218,9$ U/L.

Relativamente aos valores da FAS, dos 3 sujeitos (G3, G5 e G10) que apresentaram este parâmetro aumentado aquando do diagnóstico, apenas dois (G3 e G5) realizaram a primeira reavaliação. O intervalo de valores encontrado para estes dois gatos foi de [234-290] U/L, com uma média de $262,33 \pm 39,6$ U/L, no diagnóstico, e de [92-127] U/L, com uma média de $109,5 \pm 24,7$ U/L na primeira reavaliação. Atendendo à dimensão amostral ($n=2$), não se efetuou estatística inferencial para estes dados. O gato G10 não realizou nova avaliação dos parâmetros bioquímicos hepáticos por contenção de custos por parte do proprietário. Na primeira reavaliação, apenas um gato (G3) manteve o valor de FAS patologicamente aumentado, ainda que consideravelmente diminuído quando comparado com o valor obtido aquando do diagnóstico.

Tabela 14. Evolução dos valores dos parâmetros bioquímicos hepáticos ao longo várias reavaliações

Gatos	Dx		1º reav (3-4s)		2º reav (3m)		3º reav (6m)	
	ALT	FAS	ALT	FAS	ALT	FAS	ALT	FAS
G1	44	71	63	55	70	49	Cx	
G2	47	114	52	97	Cx			
G3	363	234	154	127				
G4	146	75	121	54				
G5	557	290	151	92				
G6	158	44	132	40				
G7	66	26	74	18	57	114	68	93
G8	103	61	19	120	95	117	-	-
G9	618	110	79	26	75	32	-	-
G10	26	224	-	-	FPE	FPE	FPE	FPE

Intervalos de referência: ALT 0-105 (U/L) ; FAS 0-123 (U/L) . FPE – fim do período de estágio

Dado a que a maioria dos gatos com valores patológicos de ALT e FAS ao diagnóstico não apresentarem valores para estas variáveis na segunda reavaliação devido a terem efetuado tireoidectomia após a primeira reavaliação, não se efetuam comparações da evolução dos valores de ALT e FAS entre estas reavaliações.

Dos gatos que reuniam os critérios para serem submetidos às seguintes reavaliações protocoladas para este momento (não serem submetidos a cirurgia) nenhum voltou a apresentar valores aumentados dos parâmetros bioquímicos hepáticos (ALT e FAS) aquando destas.

A diminuição ao longo das reavaliações dos valores de ALT e FAS, aumentados aquando do diagnóstico, para valores dentro do intervalo de referência uma vez restituído o estado eutiroideu dos sujeitos desta amostra vai de encontro com o descrito por Berent et al. (2007). Para esta amostra, após a introdução de terapêutica farmacológicas os valores de ALT e FAS da maioria dos gatos da amostra diminuem significativamente ao fim de duas semanas. Como tal, o facto de apenas se verificar uma diminuição subtil dos valores de ALT, permanecendo acima do intervalo de referência, entre os dois momentos para os gatos G4 e G6, prende-se com a evidência destes dois gatos manterem um estado hipertiroides aquando da reavaliação, comprovado pelos valores de T4 total aumentados descritos na tabela 14.

d) Valores dos parâmetros bioquímicos renais (ureia e creatinina) ao longo das reavaliações

Como podemos observar na tabela 15, não serão apresentados valores do G10 posteriores ao diagnóstico por contenção de custos por parte do proprietário.

Tabela 15. Evolução dos valores dos parâmetros bioquímicos renais ao longo várias reavaliações realizadas

Gatos	Dx		1º reav (3-4s)		2º reav (3m)		3º reav (6m)	
	Ureia	Creat	Ureia	Creat	Ureia	Creat	Ureia	Creat
G1	53*	0,9	67	1,8	43	2	Cx	
G2	58*	1,5	59	1,8	Cx			
G3	36*	1,3	42	1,5				
G4	53*	0,9	57	0,9				
G5	33	1,0	45*	1,4				
G6*	25	1,2	29	2,4				
G7	31	1,5	33	0,9	46*	1,6	40	1,3
G8	24	1,2	27	1,8	166*	6,7	45	2,5
G9	18	0,9	39*	1,3	43	2,3	41	1,9
G10	25	0,9	-	-	FPE	FPE	FPE	FPE

Valores de referência: Ureia – [13-33] mg/dL e creatinina [0,9-1,9] mg/dL; *inicia ração renal; FPE – fim do período de estágio

Na primeira reavaliação, realizada às 3-4 semanas, 6 gatos (G1, G2, G3, G4, G5 e G9) apresentaram valores de ureia aumentados.

Os gatos G1, G2, G3 e G4, devido à alteração verificada nos parâmetros bioquímicos renais aquando do diagnóstico, já realizavam uma ração adequada à condição renal, com as características anteriormente descritas.

Os restantes dois gatos (G5 e G9) apresentaram pela primeira vez estas alterações na primeira reavaliação, pelo que modificaram a dieta alimentar para uma ração com as características anteriormente descritas. Não foi verificada nenhuma alteração no valor sérico de ureia no G6 apesar deste ter um diagnóstico anterior de doença renal, como já referido anteriormente. Foi, no entanto, o único a apresentar um aumento do valor de creatinina nesta reavaliação. É de salientar que este gato, para além de já realizar uma dieta adequada à sua condição renal, manifestava ainda um estado hipertiroides, corroborado pelo valor de T4 total aquando desta reavaliação, facto que, tal como referido na revisão bibliográfica, pode contribuir para a manutenção dos valores de ureia dentro do intervalo de referência. Os gatos G7 e G8 não registaram nenhum dos parâmetros renais aumentados nesta reavaliação.

Para os gatos desta amostra os valores de ureia registados foram [27- 67] mg/dL com uma média de $44,2 \pm 14,1$ mg/dL (n=9) na primeira reavaliação, [43-166] mg/dL com uma média de $74,5 \pm 61,0$ mg/dL (n=4) na segunda reavaliação, e [40-45] mg/dL com uma média de $42,0 \pm 2,6$ mg/dL (n=3), na terceira reavaliação. A evolução entre o diagnóstico e a primeira reavaliação do segundo momento foi estatisticamente significativa ($Z=-2,668$; $p=0,01$), com níveis de ureia significativamente superiores nesta reavaliação ($M=35,6 \pm 14,2$ vs $44,2 \pm 14,1$). Relativamente à evolução entre a primeira e a segunda reavaliações, bem como entre a segunda e terceira reavaliações, estas não revelam diferenças estatisticamente significativas ($Z=-0,730$; $p=0,46$ e $Z=-1,604$; $p=0,11$, respetivamente).

Relativamente à creatinina, os valores de apresentados pela amostra foram [0,9-1,5] mg/dL com uma média de $1,5 \pm 0,5$ mg/dL (N=9) na primeira reavaliação, [1,6-6,7] mg/dL, com uma média de $3,2 \pm 2,4$ mg/dL (N=4), na segunda reavaliação, e [1,3-2,5] mg/dL, com uma média de $1,9 \pm 0,6$ mg/dL (N=3) na terceira reavaliação. A evolução entre o diagnóstico e a primeira reavaliação do segundo momento, bem como entre a primeira e segunda reavaliações e a segunda e terceira reavaliações, não revelam diferenças estatisticamente significativas ($Z=-1,755$ e $p=0,08$; $Z=-1,826$ e $p=0,07$; e $Z=-1,604$ e $p=0,11$, respetivamente).

Como referido anteriormente, os gatos G2, G3, G4, G5 e G6 foram submetidos a tiroidectomia após a primeira reavaliação, pelo que não foram realizadas novas reavaliações no momento 2 definido para este estudo.

Na segunda reavaliação, três meses após a primeira, todos os gatos avaliados (G1, G7, G8 e G9) registaram valores aumentados de ureia e três deles (G1, G8 e G9) apresentaram pela primeira vez simultaneamente valores aumentados de creatinina. Os gatos G7 e G8 manifestaram o aumento dos valores de ureia e ureia e creatinina, respetivamente, pela primeira vez nesta reavaliação, pelo que foi recomenda a alteração da dieta para uma adequada à sua condição renal.

O gato G1, agendou a realização de tiroidectomia pela apresentação de valores aumentados de T4 total apesar da terapêutica farmacológica instituída, pelo que não realizou a terceira reavaliação protocolada para o segundo momento deste estudo.

Os gatos G7, G8 e G9 realizaram a terceira reavaliação protocolada passados 6 meses. Nesta, o G7 e G8 mantiveram os valores de ureia e ureia e creatinina, respetivamente, acima do limite máximo de referência, apesar da introdução da dieta alimentar adequada, enquanto que o G9 apresentou uma normalização de ambos os parâmetros avaliados.

Tal como descrito por Feldman e Nelson (2014) e Rijnberk e Kooistra (2010), a tirotoxicose provoca efeitos diretos no sistema renal, nomeadamente o aumento do fluxo sanguíneo renal, da taxa de filtração glomerular e das capacidades secretoras e de reabsorção dos túbulos renais. Tal justifica o aparecimento, ao longo das reavaliações protocoladas, de valores aumentados de ureia e creatinina, em gatos que registaram valores normais para estes parâmetros aquando do diagnóstico (G5, G7, G8, G9 e G10), uma vez que a taxa de filtração glomerular normaliza com o atingir do estado eutiroides. Justifica também os valores que se mantiveram aumentados, ao longo das reavaliações, nos gatos que apresentaram aquando do diagnóstico estes parâmetros alterados (G1, G2, G3 e G4). Mooney (2010), Scott-Moncrieff (2015a) e Syme (2007) referem ainda que se estima que 15% a 49% dos gatos não azotémicos na altura do diagnóstico tornar-se-ão azotémicos após o controlo bem-sucedido do hipertiroidismo felino, facto que ocorreu nesta amostra nos gatos G5, G7, G8 e G9.

e) Valores da pressão arterial sistólica (PAS) ao longo das reavaliações

Não serão apresentados valores do G10 posteriores à primeira reavaliação uma vez que esta coincidiu com o término do período de recolha de dados deste estudo.

O gato G8 não possui de valores de PAS pelos motivos comportamentais descritos anteriormente.

Tabela 16. Evolução dos valores de pressão arterial sistólica ao longo várias reavaliações realizadas

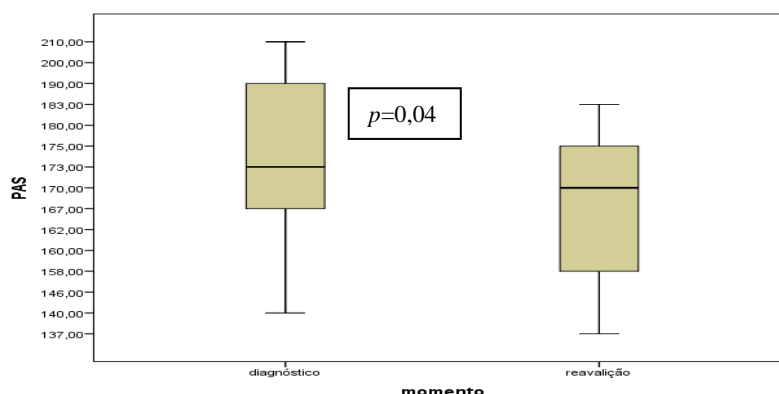
Gatos	Dx	1º reav (3-4s)	2º reav (3m)	3º reav (6m)
G1	167	158	156	Cx
G2	173	170	Cx	
G3	140	137		
G4	170	170		
G5	160	146		
G6	190	162		
G7	173	175	190	182
G8	-	-	-	-
G9	200	183	173	175
G10	210	180	FPE	FPE

FPE – fim do período de estágio

Para os gatos desta amostra, como podemos observar na tabela 18, os valores de PAS registados foram [137-183] mmHg com uma média de $164,6 \pm 15,4$ mmHg (N=9) na primeira reavaliação, [156-190] mmHg com uma média de $173,0 \pm 17,0$ mmHg (N=3) na segunda reavaliação, e [175-182] mmHg com uma média de $178,5 \pm 4,9$ mmHg (N=2) na terceira reavaliação. A evolução entre o

diagnóstico e a primeira reavaliação do segundo momento foi estatisticamente significativa ($Z=-2,383$; $p=0,02$), com valores de PAS significativamente inferiores nesta reavaliação (175,9 vs 164,6). Relativamente à evolução entre a primeira e a segunda reavaliações, bem como entre a segunda e terceira reavaliações, estas não revelam diferenças estatisticamente significativas ($Z=0,000$; $p=1,00$ e $Z=-0,447$; $p=0,66$, respetivamente).

Gráfico 7. Boxplot representativa da comparação dos valores de PAS patológicos entre o diagnóstico e a 1ª reavaliação do segundo momento.



Analisando apenas os gatos com hipertensão arterial aquando do diagnóstico, verifica-se que a maioria dos gatos (G1, G2, G4, G6, G7, G9 e G10) com valores de PAS acima de 160 mmHG apresentava ao diagnóstico uma média de $183,3 \pm 16,8$ mmHg. A tabela 16 e o gráfico 7 demonstram que apesar de na primeira reavaliação os valores, para a maioria da amostra, não se encontrem normalizados, estes são substancialmente inferiores apresentando uma média de $171,1 \pm 9,1$ mmHg, verificando-se diferenças estatisticamente significativas relativamente aos valores patológicos para o grupo entre estes dois momentos ($Z=-1,992$; $p=0,04$).

De todos os gatos que apresentavam hipertensão aquando do diagnóstico (G1, G2, G4, G6, G7, G9 e G10), apenas o G1 apresentou valores normais na primeira reavaliação, facto que se manteve na reavaliação posterior.

O G7 e G9 mantiveram valores de PAS aumentados ao longo da segunda e terceira reavaliações.

Todos os gatos com hipertensão, em qualquer dos momentos, foram medicados com farmacologia indicada por períodos variáveis.

A normalização dos valores de pressão arterial está essencialmente dependente da causa da hipertensão, tal com referido por Nelson (2015) e Taylor *et al.* (2017), que também afirmam que cerca de 25% dos gatos hipertiroideos normotensivos desenvolve hipertensão posteriormente ao

manejo bem-sucedido do hipertiroidismo. A patofisiologia associada a estes factos não é claramente percebida.

É do conhecimento da comunidade científica que o atingimento do estado eutiroides pode fazer emergir a evidência de doença renal anteriormente não diagnosticada, facto que não anula a sua existência prévia tal como descrito anteriormente. A angiotensina II tem como efeito direto a estimulação do sistema nervoso simpático, o que provoca um aumento do tónus vascular, facto que na doença renal causa vasoconstrição da arteríola eferente contribuindo para a hipertensão arterial, como referido por Grauer & Atkins (2007). Esta evidência pode estar na base da manutenção dos valores elevados de pressão arterial sistólica demonstrados nesta amostra, uma vez que atingido o estado eutiroides, todos os gatos avaliados no segundo momento deste estudo manifestaram doença renal.

Não obstante, o “stresse” da consulta, viagem até à clínica veterinária e permanência na sala de espera pode aumentar a frequência cardíaca, tal como referido por Thompson (2004), podendo provocar um aumento da pressão arterial.

Não obstante dos factos apresentados anteriormente, um relatório realizado na North Carolina State University (NCSU), com uma amostra de 69 gatos com hipertensão, onde os autores procuraram identificar a sua etiologia, concluíram que pelo menos entre 17 e 50 dos gatos não apresentavam causa identificável para a hipertensão arterial sistémica.

Para além do anteriormente referido e de vital importância, sabe-se que, tal como afirmado por Polzin *et al.* (2005), a hipertensão arterial afeta negativamente o prognóstico a longo prazo.

3. 3º MOMENTO – REAVALIAÇÕES PÓS CIRURGIA

Para o terceiro momento, e para todas as variáveis em estudo serão apresentados os resultados apenas para os gatos que realizaram tiroidectomia.

A discrepância do número de reavaliações disponíveis para cada gato encontra justificação no facto de serem apresentadas apenas as reavaliações efetuadas até ao término do estágio.

Serão apresentados para cada gato os valores registados no primeiro e segundo momento deste estudo para uma fácil leitura da evolução.

a) Valores do peso corporal ao longo das reavaliações

Os gatos G1, G2, G3, G4, G5 e G6 foram reavaliados, pela primeira vez, neste momento, duas semanas após a cirurgia. Nesta reavaliação três gatos (G2, G5 e G6) apresentaram um aumento ligeiro do peso corporal, dois gatos (G1 e G3) registaram a manutenção do valor observado anteriormente, e um gato (G4) apresentou uma diminuição do valor deste parâmetro. Às duas semanas o grupo apresenta um intervalo de peso entre [2,6- 4,6] kg com uma média de $3,4 \pm 0,8$ kg (tabela 17). Não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre a primeira reavaliação do 2º momento ($M=3,1$ Kg) e a primeira reavaliação do 3º momento ($M=3,4$ Kg) ($Z=-1,804$; $p=0,28$).

Tabela 17. Evolução dos valores do peso ao longo várias reavaliações realizadas no 3º momento

Gatos	1º Momento	2º Momento		3º Momento		
	Dx	1º reav (3-4s)	2º reav (3m)	1º reav (2 s)	2º reav (1m)	3ª reav (3 m)
G1	3,6 ▼	3,3 ▼	3,7 ▲	3,7 =	3,6 ▼	3,8 ▲
G2	3,5 ▼	3,7 ▲	Cx	3,9 ▲	4,4 ▲	FPE
G3	2,7 ▼	2,7 =	Cx	2,7 =	2,8 ▲	2,4 ▼
G4	2,9 ▼	2,9 =	Cx	2,6 ▼	2,5 ▼	*
G5	2,5 ▼	2,6 ▲	Cx	2,9 ▲	FPE	FPE
G6	4,0 ▼	4,5 ▲	Cx	4,6 ▲	4,6 =	FPE

FPE – fim do período de estágio; *Eutanasiado; Cx - cirurgia

A segunda reavaliação foi realizada passado um mês e foram observados um total de cinco gatos. Verificou-se uma descida muito ligeira do peso em dois gatos (G1 e G4), uma subida de peso em dois gatos, no G3 de forma igualmente ligeira, e no G2 mais acentuada. O G6 manteve o peso corporal anterior. As diferenças subtis de peso demonstradas pelos G1, G3 e G4 têm causa provável em processos fisiológicos, nomeadamente a hora da pesagem com relação à hora de excreção de urina e fezes e/ou horário de alimentação e hidratação. O grupo apresentou valores de peso que oscilaram entre [2,5-4,6] kg com uma média de $3,6 \pm 0,9$ kg. Não se verificam diferenças estatisticamente significativas no peso entre as duas reavaliações ($Z=-0,378$; $p=0,71$).

Antes do término do período de estágio, apenas dois gatos (G1 e G3) realizaram a terceira reavaliação protocolada, na qual a média registada foi de $3,1 \pm 0,9$ kg. O G1 registou um aumento do peso, enquanto que o G3 diminuiu com provável relação à apresentação de valores de T4 total

novamente aumentados, tradutores de uma recidiva do hipertiroidismo, o que será alvo de discussão posteriormente.

Como descrito no momento anterior, o ganho de peso progressivo após atingido o estado eutiroides é uma evidência esperada. O curto espaço de tempo que separa a data cirúrgica da primeira reavaliação, duas semanas, pode estar na causa de não se verificarem diferenças significativas no peso destes gatos.

Posteriormente à segunda reavaliação deste momento, o G4 foi diagnosticado com um linfoma intestinal, facto que poderá justificar a incapacidade de ganho de peso apesar de atingido o estado eutiroides. Este gato foi eutanasiado antes da terceira reavaliação.

b) Valores da T4 total ao longo das reavaliações

Todos os gatos deste grupo demonstraram a normalização dos valores da T4 total aquando da primeira reavaliação do terceiro momento, com exceção do G5 que apresentou novamente valores patológicos (tabela 18). Este facto traduz a ocorrência de recidiva do hipertiroidismo após tiroidectomia, e como tal, este gato iniciou terapêutica farmacológica com o mesmo protocolo aplicado anteriormente (2,5 mg de metimazole, duas vezes ao dia).

Tabela 18. Evolução dos valores de T4 total ao longo várias reavaliações realizadas no 3º momento

Gatos	dx	2º momento		3º momento		
		1ª reav (3/4 sm)	2ª reav (3 m)	1ª reav (2s)	2ª reav (1m)	3ª reav (3m)
G1	>8	1,7	4,9	1,3	1,6	1,2
G2	7,3	3,0	-	3,3	0,9	FPE
G3	>8	3,6	-	1,2	3,0	6,7
G4	6,4	6,2	-	0,7	1,0	*
G5	>8	2,6	-	7,4	FPE	FPE
G6	6,4	6,3	-	2,8	4,1	FPE

*intervalo de referência 0,6 – 3,9 µg/dL; FPE – fim do período de estágio

Passado um mês, dos gatos admitidos à segunda reavaliação pós-cirúrgica, apenas um (G6) apresentou novamente valores de T4 total aumentados, tendo sido por este facto, iniciada a terapêutica farmacológica previamente protocolada.

O mesmo sucedeu, passados 3 meses, com o G3.

A recidiva da tirotoxicose é uma das complicações cirúrgicas conhecidas após tiroidectomia, e pode ser devido à ressecção incompleta do tecido hiperplásico ou ao desenvolvimento de alterações hiperplásicas na glândula contralateral previamente saudável ou no tecido ectópico tireoideu, tal como referido por Nelson (2015), Naam et al. (2006) e Scott-Moncrieff (2015a).

Radlinsky (2007) indica ainda, que a técnica extracapsular modificada, utilizada nas tiroidectomias efetuadas neste estudo, apresenta uma taxa de recidiva de 5%. Nesta amostra a frequência de recidiva é bastante superior ao descrito por este autor, facto que se relaciona provavelmente com a reduzida dimensão amostral.

É de valor referir que, apesar de os autores Mooney (2010), Nelson (2015) e Scott-Moncrieff (2015a) afirmarem que o tempo da resposta compensatória da tireoide após tiroidectomia ser passível de demorar até três meses a normalizar, verificou-se os gatos desta amostra registaram valores de T4 total dentro do intervalo de referência aquando da primeira reavaliação realizada duas semanas após a cirurgia.

c) Valores dos parâmetros hepáticos (ALT e FAS) ao longo das reavaliações

Todos os gatos, com exceção do G3, já apresentavam valores hepáticos dentro do intervalo de referência no segundo momento deste estudo, pelo que apenas foram avaliados os parâmetros bioquímicos que seria esperado que pudessem estar alterados nomeadamente os parâmetros bioquímicos renais, considerando também o custo-benefício.

Todos os gatos, com exceção do G3, já apresentavam valores hepáticos dentro do intervalo de referência no segundo momento deste estudo, pelo que apenas foram avaliados os parâmetros bioquímicos que seria esperado que pudessem estar alterados nomeadamente os parâmetros bioquímicos renais, considerando também o custo-benefício. Apesar do referido anteriormente e de o G3 não apresentar no segundo momento valores normalizados, o decréscimo considerável observado entre as duas avaliações efetuadas fez com que se assumisse que ao longo do tempo atingiria valores dentro do intervalo de referência, tal como descrito por Berent *et al.* (2007).

d) Valores dos parâmetros renais (ureia e creatinina) ao longo das reavaliações

No terceiro momento todos os gatos incluindo aquele que anteriormente não tinha evidenciado valores patológicos de ureia (G6), apresentaram valores aumentados deste parâmetro ao longo de todas as reavaliações.

Relativamente à creatinina, os gatos que registaram valores patológicos no segundo momento mantiveram o registo no terceiro. O mesmo aconteceu com os gatos que apresentaram valores dentro do intervalo de referência.

Os dois parâmetros manifestaram este comportamento apesar da introdução da dieta adequada anteriormente descrita (tabela 19).

Tabela 19. Evolução dos valores de ureia e creatinina ao longo várias reavaliações realizadas no 3º momento

Gatos	1º Momento		2º Momento				3º Momento					
	Dx		1º reav (3-4s)		2º reav (3m)		1º reav (2m)		2ª reav (1m)		3º reav (3m)	
	Ureia	Creat	Ureia	Creat	Ureia	Creat	Ureia	Creat	Ureia	Creat	Ureia	Creat
G1	53	0,9	67	1,8	43	2	43	2,2	43	1,9	38	1,3
G2	58	1,5	59	1,8	-	-	61	1,9	57	1,6	FPE	FPE
G3	36	1,3	42	1,5	-	-	34	0,9	34	0,9	41	1,2
G4	53	0,9	57	0,9	-	-	39	0,9	43	1,1	*	*
G5	33	1,0	45*	1,4	-	-	52	1,8	FPE	FPE	FPE	FPE
G6*	25	1,2	29	2,4	-	-	35	2,1	35	2,0	FPE	FPE

Valores de referência: Ureia [13-33] e creatinina [0,9-1,9]; *eutanasiado; FPE – fim de período de estagio

Os dois parâmetros manifestaram este comportamento apesar da introdução da dieta adequada anteriormente descrita (tabela 19).

Para os gatos desta amostra os valores de ureia registados foram [34-61] mg/dL, com uma média de $44,0 \pm 10,6$ mg/dL (n=6) na primeira reavaliação, [34-57] mg/dL com uma média de $42,4 \pm 9,2$ mg/dL (n=5) na segunda reavaliação, e [38-41] mg/dL com uma média de $39,5 \pm 2,1$ mg/dL (n=2) na terceira reavaliação. A evolução entre o diagnóstico e a primeira reavaliação do segundo momento, bem como entre a primeira e segunda reavaliações e a segunda e terceira reavaliações, não revelam diferenças estatisticamente significativas ($Z=-0,943$ e $p=0,34$; $Z=0,000$ e $p=1,00$; e $Z=-0,447$ e $p=0,65$, respetivamente).

Relativamente aos valores de creatinina para os gatos desta amostra estes oscilaram entre [0,9-2,2] mg/dL com uma média de $1,6 \pm 0,6$ mg/dL (n=6) na primeira reavaliação, entre [0,9-2,0] mg/dL com uma média de $1,5 \pm 0,5$ mg/dL (n=5) na segunda reavaliação, e entre [1,2-1,3] mg/dL com uma média de $1,25 \pm 0,7$ mg/dL (n=2) na terceira reavaliação. A evolução entre o diagnóstico e a primeira reavaliação do segundo momento, bem como entre a primeira e segunda reavaliações e a segunda e

terceira reavaliações, não revelam diferenças estatisticamente significativas ($Z=-0,135$ e $p=0,89$; $Z=-1,105$ e $p=0,27$; e $Z=-0,447$ e $p=0,66$, respetivamente).

A utilização da dieta protocolada para este grupo, no que toca à sua condição renal, é descrito por Polzin *et al.* (2005) como o apoio nutricional para limitar a perda progressiva da função renal ou controlar as possíveis complicações desenvolvidas na doença renal. Assim, a sua utilização tem o objetivo de melhorar os sinais clínicos existentes, diminuir o esforço renal, minimizar desequilíbrios nutricionais e limitar a progressão das lesões renais, tal como afirmado por Polzin *et al.* (2000).

Não obstante do referido anteriormente, a perda de função renal na doença renal é irreversível, o que torna o objetivo nestes casos com foco na melhoria das alterações bioquímicas e dos sinais clínicos, objetivo que se direciona à totalidade da amostra visto todos os gatos terem desenvolvido doença renal.

Apesar da recomendação da dieta já descrita, Brown, Crowell, Brown, Barsanti e Finco (1997) afirmam que não existem evidências claras entre a redução da proteína dietética e a redução da progressão da DRC. No entanto, é do conhecimento científico que dietas com alto teor de proteína reduzem o tempo de sobrevida dos pacientes, tal como demonstrado num estudo de Elliot, Rawlings, Markwell e Barber (2000) cujos resultados demonstram que a dieta modificada não interferiu diretamente no peso corporal e concentrações séricas de creatinina e fósforo, havendo contudo um aumento significativo na tempo de sobrevivência dos animais que receberam a dieta modificada (633 dias com a dieta modificada versus 264 dias com a dieta tradicional). Adicionalmente, num estudo realizado por Ross, Osborne, Polzin, Kirk, Lowry e Koehler (2006), os animais que adotaram a dieta adaptada à condição renal reduziram o aparecimento de crises urémicas bem como da mortalidade.

e) Valores da pressão arterial sistólica ao longo das reavaliações

A maioria dos gatos deste grupo que apresentaram valores patológicos de PAS no segundo momento, manifestaram a mesma alteração nas reavaliações realizadas no terceiro momento deste estudo. O mesmo sucedeu com a maioria dos gatos que registavam anteriormente valores de PAS inferiores a 160 mmHg. São exceção a esta tendência o G2, que apresentou valores normais de PAS na segunda reavaliação do terceiro momento, e o G3, que registou valores patológicos de PAS,

normais até então, na terceira reavaliação, com possível relação com a recidiva do estado hipertiroideu (tabela 20).

Tabela 20. Evolução dos valores da pressão arterial sistólica ao longo várias reavaliações realizadas

Gatos	dx	2º momento		3º momento		
		1ª reav (3/4 sm)	2ª reav (3 m)	1ª reav (2s)	2ª reav (1m)	3ª reav (3m)
G1	167	158	156	159	156	156
G2	173	170	Cx	167	151	FPE
G3	140	137	Cx	152	143	195
G4	170	170	Cx	170	175	*
G5	160	146	Cx	139	FPE	FPE
G6	190	162	Cx	200	183	FPE

FPE – fim de período de estágio; Cx – cirurgia; *eutanasiado

Para os gatos desta amostra os valores de PAS registados foram [139-200] mg/dL com uma média de $164,0 \pm 20,6$ mg/dL (n=6) na primeira reavaliação, de [143-183] mg/dL com uma média de $161,6 \pm 16,8$ mg/dL (n=5) na segunda reavaliação, e de [156-195] mg/dL com uma média de $175,5 \pm 27,6$ mg/dL (n=2) na terceira reavaliação. A evolução entre o diagnóstico e a primeira reavaliação do segundo momento, bem como entre a primeira e segunda reavaliações e a segunda e terceira reavaliações do terceiro momento, não revelam diferenças estatisticamente significativas ($Z=-0,674$ e $p=0,50$; $Z=-1,483$ e $p=0,14$; $Z=-1,000$ e $p=0,32$, respetivamente).

A diferença entre os valores patológicos registados na primeira reavaliação do segundo momento, com uma média de $167,3 \pm 4,6$ mmHg, não é estatisticamente significativa ($Z=-0,447$; $p=0,18$) relativamente aos apresentados na primeira reavaliação do terceiro momento, com uma média de $158,7 \pm 17,1$ mmHg.

A interpretação dos valores de todos os gatos, com exceção do G3, obtidos para o terceiro momento, bem como o seu enquadramento teórico são os mesmo dos apresentados aquando da discussão do segundo momento deste estudo.

f) Caracterização histológica da peça cirúrgica

As peças cirúrgicas excisadas aquando da tiroidectomia de todos os gatos, com exceção do G2 por impossibilidades monetárias, foram enviadas para um laboratório de referência a fim de efetuar a respetiva caracterização histopatológica. Tal prende-se com a importância da distinção entre adenoma e carcinoma, uma vez que estes apresentam fatores de prognóstico distintos (tabela 21).

Tabela 21. Caracterização histopatológica da peça cirúrgica excisada

Gatos	Caracterização histopatológica
G1	adenoma folicular da tiroide
G2	não realizada
G3	carcinoma sólido da tiroide
G4	carcinoma sólido da tiroide
G5	adenoma folicular da tiroide
G6	carcinoma sólido e folicular

A alteração histopatológica de três destes gatos (G3, G4 e G6) veio caracterizada com carcinoma sólido da tiroide, enquanto a dos restantes dois gatos (G1 e G5) foi caracterizada como um adenoma folicular da tiroide.

Os adenomas ou hiperplasias adenomatosas são descritos na literatura como correspondendo a cerca de 95% dos casos diagnosticados enquanto que os carcinomas têm uma prevalência inferior a 5%, tal como referido por Peterson (2012), Scott-Moncrieff (2015a) e Volckaert *et al.* (2016). Nesta amostra, os casos de carcinoma apresentam uma frequência bastante superior, 60%, facto que tem como justificação a reduzida dimensão amostral.

Tal como referido anteriormente, a caracterização histopatológica é de extrema importância no que toca a inferir informação prognóstica, uma vez que, como referido por Carney *et al.* (2016) e Nelson (2015), os carcinomas apresentam um prognóstico ligeiramente menos favorável do que os adenomas, uma vez que a estabilização dos sinais clínicos pode ser conseguida através da terapêutica farmacológica com metimazole, embora esta não permita a alteração da severidade do prognóstico, pois este fármaco não tem qualquer ação citotóxica, facto afirmado por Mooney & Peterson (2012) e Nelson (2004).

Os mesmos autores referem que a remoção da totalidade do tecido carcinomatoso é normalmente difícil por cirurgia, o que a torna pouco recomendada de forma isolada, afirmando que a melhor escolha aparenta ser o procedimento cirúrgico seguido de doses elevadas de iodo radioactivo (> a 1000MBq). Adicionalmente, é relatado que com este tratamento o tempo de sobrevivência pode chegar aos 41 meses.

Os factos acima descrito podem ter contribuído para a recidiva, comprovada pelos valores aumentados de T4 total, registada nos gatos G3 e G6, cujo caracterização da peça cirúrgica revelou a presença de carcinoma.

A recidiva do gato G5, caracterizado histologicamente com adenoma, tem como causa provável o desenvolvimento de alterações hiperplásicas na glândula contralateral ou no tecido ectópico tireoideu, como descrito por Naam *et al.* (2006).

4. Análise da eficácia das terapêuticas instituídas

A tabela 22 apresenta todos os valores quantitativos disponíveis para a amostra. Para efeitos de homogeneização temporal considerou-se para a amostra não cirúrgica a segunda reavaliação do 2º momento (que ocorre aproximadamente aos 3 meses pós terapêutica instituída) e para a amostra cirúrgica a segunda reavaliação pós cirurgia (que ocorre aproximadamente após um mês e meio da tiroidectomia). As duas exceções são o G1 e o G5 que, realizaram tiroidectomia mais tarde (G1) e a segunda reavaliação do terceiro momento não se realizou dentro do período de estágio (G5), respetivamente, pelo que para estes dois gatos serão apresentados os valores correspondentes à primeira reavaliação pós cirúrgica (2 semanas após tiroidectomia). Para efeitos comparativos foi calculada para todas as variáveis a diferença entre a reavaliação e o valor aquando do diagnóstico, para ambos os grupos.

Tabela 22. Análise comparativa da terapêutica farmacológica e cirúrgica através da aplicação do teste de *Mann-Whitney* para amostras independentes

Variáveis	Terapêutica Farmacológica				Terapêutica Cirúrgica						
	G7	G8	G9	Média±Dp	G1	G2	G3	G4	G5	G6	Média±Dp
Peso 1 (kg)	2,4	2,2	3,2		3,6	3,5	2,7	2,8	2,5	4,0	<i>p</i>
Peso 2 (kg)	3,0	2,1	3,6		3,7	4,4	2,8	2,5	2,9*	4,6	
P2-P1			0,3±0,4					P2-P1	0,3±0,4	0,80	
Ureia 1 mg/dL	31	24	18		53	58	36	53	33	25	
Ureia 2 mg/dL	46	166	43		43	57	34	43	52*	35	
U2-U1			60,7±70,6					U2-U1	1,0±11,5	0,05	
Creatinina 1 mg/dL	1,5	1,2	0,9		0,9	1,5	1,3	0,9	1,0	1,2	
Creatinina 2 mg/dL	1,6	6,7	2,3		2,2	1,6	0,9	1,1	1,8*	2,0	
C2-C1			2,3±2,8					C2-C1	0,5±0,6	0,26	
PAS 1 (mmHg)	173	-	200		167	173	140	170	160	190	
PAS 2 (mmHg)	190	-	173		159	151	143	175	139	183	
PAS2-PAS1			-5,0±31,1					PAS2-PAS1	-9,0±11,3	1,00	

A análise da eficácia da terapêutica dietética não é possível de realizar devido a dispormos apenas de um gato (G10) nesta modalidade.

Para ambas as terapêuticas instituídas observa-se, através da tabela 22, os valores de peso, ureia e creatinina são superiores após a terapêutica considerando o estado aquando do diagnóstico. A pressão arterial sistólica apresenta um comportamento inverso, assumindo valores inferiores após terapêutica instituída. Não se verificaram diferenças significativas entre as duas terapêuticas instituídas na evolução destes parâmetros ($p>0,05$), exceto relativamente à ureia que apresentou valores significativamente inferiores com a utilização da terapêutica cirúrgica quando comparada com a terapêutica farmacológica ($U=1,00$; $Z=-2,074$; $p=0,04$). Não obstante, esta diferença deve-se sobretudo ao G8 que piorou drasticamente a sua função renal nesta reavaliação.

À observação destes dados poderia parecer que a eficácia das duas terapêuticas foi similar, no entanto estes resultados devem ser interpretados atendendo às limitações da dimensão da amostra, que não é homogeneizada entre os dois grupos ($N=3$ para a terapêutica farmacológica e $N=6$ para a terapêutica cirúrgica).

Apesar de não terem sido registadas diferenças significativas, ambas as terapêuticas apresentam benefícios e limitações. A terapêutica farmacológica com metimazole tem uma elevada taxa de sucesso, quando aplicado o protocolo recomendado (Trepanier *et al.*, 2001), e pode ser usada durante anos nos casos com adenoma, desde que os efeitos secundários associados à medicação sejam controlados (Carney *et al.*, 2016; Nelson, 2015), ou para estabilizar o paciente a curto-prazo, antes da tiroidectomia (Feldman & Nelson, 2004). Não obstante, o metimazole não destrói o tecido tiroideu adenomatoso ou hiperplásico pelo que poderá ser necessária a realização de reajustes nas doses de metimazole para controlar a tirotoxicose que aumenta progressivamente. Alguns gatos podem ainda tornar-se resistentes ao fármaco (Aldridge *et al.*, 2015; Hill *et al.*, 2011; Peterson *et al.*, 2016). É ainda importante referir que se especula que após vários anos de terapêutica médica o tecido tiroideu se possa torna maligno (Peterson & Broome, 2016). A *compliance* por parte do proprietário é também um fator determinante nesta terapêutica.

A terapêutica cirúrgica (tiroidectomia) é um procedimento simples, rápido e curativo, que apresenta uma taxa de sucesso satisfatória (Birchard, 2006; Mooney, 2010; Nelson, 2015; Scott-Moncrieff, 2015a). No entanto, é importante ter em conta o risco anestésico e as complicações pós cirúrgicas associadas, onde também entra como fator determinante as competências do operador na resseção completa do tecido hiperplásico (Birchard, 2016; Mooney, 2010; Nelson, 2015; Naam *et al.*, 2006; Scott-Moncrieff, 2015a)

Os resultados aqui evidenciados, para além do já anteriormente referido, acentuam uma premissa de abordagem do médico veterinário em que todas as opções terapêuticas são estudadas caso a caso e personalizadas às características individuais do gato com hipertireoidismo.

CONCLUSÃO

Neste estudo, o hipertiroidismo felino não apresentou prevalência de gênero, ocorrendo em gatos com uma idade média de 14 anos, sendo que as fêmeas foram diagnosticadas numa idade significativamente superior à dos machos. Todos os gatos apresentavam um estilo de vida *indoor* e eram da raça Doméstico de pêlo curto. Ao diagnóstico, os sinais clínicos mais frequentes foram a hipertensão e a perda de peso, sendo esta última o sinal clínico presente em todos os gatos e a perda verificada significativa. O parâmetro hematológico mais frequentemente alterado foi o volume corpuscular médio aumentado e o parâmetro bioquímico hepático a alanina aminotransferase aumentada. O único parâmetro bioquímico renal alterado foi a ureia aumentada, ainda que na minoria da amostra. As alterações ecocardiográficas foram frequentes nesta amostra sendo o aumento da espessura do septo interventricular em diástole a alteração mais frequente.

Após o início da farmacoterapia ou da dieta verificou-se que todos os gatos aumentaram significativamente de peso e a maioria apresentava valores de T4 total normalizados um mês após o início do metimazole desde que em dose diária de 2,5 mg. A terapêutica farmacológica produziu uma descida significativa nos valores da alanina aminotransferase bem como uma descida significativa nos valores da ureia. Esta terapêutica revelou-se ainda eficaz na diminuição dos valores de pressão arterial sistólica de forma significativa.

Dos 5 gatos que realizaram tireoidectomia e caracterização histopatológica, três deles apresentaram carcinoma e dois adenomas, verificando-se três recidivas num período de 3 meses. A tireoidectomia mostrou-se eficaz ao fim de duas semanas na normalização dos valores de T4 total, não obtida com a terapêutica farmacológica.

As terapêuticas farmacológica e cirúrgica nesta amostra revelaram o mesmo efeito a curto prazo na maioria dos parâmetros avaliados nesta amostra.

Os resultados anteriormente descritos devem ser considerados e interpretados atendendo aos limites impostos pela não generalização dos resultados aqui descritos, pela reduzida dimensão amostral. Adicionalmente, consideramos ser uma limitação deste estudo o facto de os valores de pressão arterial sistólica não terem sido validados num curto período através de nova medição com um intervalo próximo, diminuindo desta forma o viés dos valores encontrados por fatores de stresse. A não realização de nova ecocardiografia para avaliar a permanência das alterações registadas após o atingimento do estado eutiroides, constitui também um limite importante deste estudo.

Sugere-se futuramente o alargamento da presente investigação a uma dimensão amostral que permita a generalização de resultados bem como o colmatar de resultados ambivalentes nos estudos desenvolvidos com gatos hipertiroídeos.

BIBLIOGRAFIA

- Aldridge, C.; Behrend, E.; Martin, L.; Refsal, K.; Kemppainen, R.; Lee, H. & Chciuk, K. (2015). Evaluation of thyroid-stimulating hormone, total thyroxine, and free thyroxine concentrations in hyperthyroid cats receiving methimazole treatment. *Journal of veterinary internal medicine*, 29 (3), 862-868.
- Baral, R. & Peterson, M. (2012). Thyroid gland disorders. In S. Little (Ed.). *The cat: Clinical medicine and management* (571-592). Missouri: Elsevier Saunders.
- Barber, P. & Elliott, J. (1996). Study of calcium homeostasis in feline hyperthyroidism. *Journal of Small Animal Practice*, 37, 575-582
- Barberet, V.; Baeumlin, Y.; Taeymans, O.; Duchateau, L.; Peremans, K.; van Hoek, I.; Daminet, S. & Saunders, J. (2010). Pre- and posttreatment ultrasonography of the thyroid gland in hyperthyroid cats. *Veterinary radiology and ultrasound*, 51 (3), 324-330
- Berent, A.; Drobatz, K.; Ziemer, L.; Johnson, V. & Ward, C. (2007) Liver function in cats with hyperthyroidism before and after ¹³¹I therapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 1217-1223.
- Birchard, S. (2006). Thyroidectomy in the cat. *Clinical techniques in small animal practice*, 21, 29-33.
- Bonagura, J.D. (2000). Feline echocardiography, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2, 147-151.
- Bond, B.; Foz, P.; Peterson, M. & Skavaril, R. (1988). Echocardiographic findings in 103 cats with hyperthyroidism. *Journal of the american medical association*, 192, 1546-1549
- Boon, J. (2016). Measurement and Assessment of Two-Dimensional and M-mode Images. In J.A. Boon, *Two-Dimensional and M-Mode Echocardiography for the Small Animal Practitioner*. (2nd ed.). (pp. 83-106). UK: Wiley-Blackwell.
- Broome, M. (2006). Thyroid scintigraphy in hyperthyroidism. *Clinical techniques in small animal practice*, 21, 10-16.
- Broussard J.; Peterson, M. & Fox, P. (1995). Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 to 1993. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 206, 302-305
- Brown, S.; Crowell, A.; Brown, C.; Barsanti, A. & Finco, D. (1997) Pathophysiology and management of progressive renal disease. *The Veterinary Journal*. 154, 93-109.
- Bucknell, D. (2000). Feline hyperthyroidism: spectrum of clinical presentations and response to carbimazole therapy. *Australian veterinary journal*, 78, 462-465
- Burch, H. (2013). Overview of the clinical manifestations of hyperthyroidism. In L. Braverman & D. Cooper (Eds). *Werner & Ingbar's. The thyroid: A fundamental and clinical text* (10th Ed). (pp. 434-439) Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia.
- Capen, C. (2004). Pathophysiology of the thyroid gland. In R.H. Dunlop & C. Malbert (Eds.) *Veterinary Pathophysiology* (1st Ed.). (pp. 444-469). Iowa: Blackwell Publishing.
- Carney, H.; Ward, C.; Balley, S.; Bruyette, D.; Dennis, S.; Fergunson, D.; Hinc, A. & Rucinsky, A. (2016). 2016 AAEP Guidelines for the management of feline hyperthyroidism. *Journal of feline medicine and surgery*, 18, 400-416.
- Crossley, V.; Debnath, A.; Chang, Y.; Fowkes, R.; Elliot, J. & Syme, H. (2017). Breed, coat color, and hair length as risk factors for hyperthyroidism in cats. *Journal of veterinary internal medicine* 31, 1028-1034
- Daminet, S.; Kooistra, H.; Fracassi, F.; Graham, P.; Hibbert, A.; Lloret, A.; Mooney, C.; Neiger, R.; Rosenberg, D.; Syme, H.; Villard, I. & Williams, G. (2014). Best practice for the pharmacological management of hyperthyroid cats with antithyroid drugs. *Journal of small animal practice*, 55, 4-13.

De Wet, C.; Mooney, C.; Thompson, P. & Schoeman, J. (2009). Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in Hong Kong. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11, 315-321.

Dickie, A. (2006). Imaging of the neck. In P. Manion (Ed.). *Diagnostic ultrasound in small animal practice* (1st Ed). (pp 227-250). Oxford: Blackwell Science Ltd.

Doerge, D. & Sheehan, D. (2002). Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environmental health perspectives*, 3, 349-353

Edinboro, C.; Pearce, E.; Pino, S. & Braverman, L. (2013). Iodine concentration in comercial cat food from three regions of the USA. *Journal of feline medicine and surgery*. 15 (8), 717-724

Edinboro, C; Scott-Moncrieff, J. & Glickman L. (2004). Review of iodine recommendations for commercial cat foods and potential impacts of proposed changes. *Thyroid* 14, 722

Elliot, J.; Rawlings, J.; Markwell, P. & Barber, P. (2000). Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *Journal of Small Animal Practice*, 41, 235-42.

Feldman, E. & Nelson, R. (2004). Feline hyperthyroidism (thyrotoxicosis). In E. Feldman & R. Nelson (Eds.), *Canine and feline endocrinology and reproduction* (3rd Ed). (pp. 152-218). Philadelphia: WB Saunders.

Ferasin, L. (2012). Feline cardiomyopathy. *Practice*, 34, 204-2013.

Fossum, T. (2015). *Cirurgia de Pequenos Animais* (4^a ed). Rio de Janeiro: Elsevier.

Foster, D. & Thoday, K. (2000). Tissue sources of serum alkaline phosphatase in 34 hiperthyroid cats: a qualitative and quantitative study. *Research in veterinary science*, 68(1), 89-94

Fox, P.; Peterson, M. & Broussard, J. (1999). Electrocardiographic and radiographic changes in cats with hyperthyroidism: comparison of populations evaluated during 1992-1993 vs. 1979-1982. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35, 27-31

Fuentes, V.L. (2008). Echocardiography and Doppler ultrasound. In L.P Tilley, F.W.K. Smith Jr, M.A. Oyana & M.M. Sleeper, *Manual of Canine and Feline Cardiology*. (4th ed.). (pp. 78-98). Saint Louis: Saunders Elsevier.

Gough, A. (2007). *Differential Diagnosis in Small Animal Medicine*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd.

Grauer, G. F., & Atkins, C. E. (2007). Hipertensión. In Proceedings of Southern European Veterinary Conference & 42 Congreso nacional AVEPA (pp. 585-587). Oct 19-21, Barcelona, Spain: Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales.

Greco, D. & Stabenfeldt, G. (2007). Endocrinology. In J. Cunningham & B. Klein (Eds). *Veterinary Physiology* (4th ed.). (pp 428-464). Missouri: Elsevier.

Guo, W.; Park, J.; Wang, Y.; Gardner, S.; Baek, C.; Petreas, M. & Hooper, K. (2012). High polybrominated diphenyl ether levels in Californian house cats: House dust a primary source?. *Environmental toxicology and chemistry* 31, 301-306

Hibbert, A.; Gruffydd-Jones, T.; Barret, E.; Day, M. & Harvey, A. (2009). Feline thyroid carcinoma: diagnosis and response to high-dose radioactive iodine treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11, 116-124.

Hill, K.; Gieseg, M.; Kingsbury, D.; Lopez-Villalobos, N.; Bridges, J. & Chambers, P. (2011). The efficacy and safety of a novel lipophilic formulation of methimazole for the once daily transdermal treatment of cats with hyperthyroidism. *Journal of veterinary internal medicine*, 25 (6), 1357-1365.

Hoenig, M. & Ferguson, D. (1989). Impairment of glucose tolerance in hyperthyroid cats. *The journal of endocrinology*, 121(2), 249-251.

- Hui, T.; Bruyette, D.; Moore, G. & Scott-Moncrieff, J. (2015). Effect of feeding na iodine-restricted diet in cats with spontaneous hyperthyroidism. *Journal of veterinary internal medicine*, 29, 1063-1068.
- Jacobs, G. & Knight, D.H. (1985). Change in M-mode echocardiographic values in cats given ketamine, *American Journal of Veterinary Research*, 46, 1712-1713.
- Jacobs, G.; Hutson, C.; Dougherty, J. & Kirmayer, A. (1986). Congestive heart failure associated with hyperthyroidism in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 188 (1), 52-56.
- Joseph, R. & Peterson, M. (1993). Review and comparison of neuromuscular and central nervous system manifestations of hyperthyroidism in cats and humans. *Progress of Veterinary Neurology*, 3, 114-119.
- Junqueira, L. & Carneiro, J. (2013). *Histologia Básica: Texto & Atlas* (12ª Ed.). Rio de Janeiro:Editora Guanabara Koogan Lda
- Kang, J. & Kondo, F. (2002). Determination of bisfenol A in canned pet foods. *Research in veterinary science*. 73, 177-182
- Kass, P.; Peterson, M. & Levy, J. (1999). Evaluation of enviromental, nutricional and host factors in cats with hyperthyroidism. *Journal of veterinary internal medicine* 13, 323-329
- Kennedy, R. & Thoday, K. (1988). Autoantibodies in feline hyperthyroidism. *Research veterinary Science*, 45 (3), 300-306
- Klein, I. & Ojamaa, K. (2001). Thyroid hormone and the cardiovascular system. *The new England jornal of medice*, 344 (7), 501-509.
- Madron, E. (2016). Normal echocardiographic values: TM, 2D, and Doppler spectral modes. In V. Chetboul, C. Bussadori & E. Madron, *Clinical Echocardiography of the Dog and Cat*, (pp. 21-37). Saint Louis: Elsevier.
- Maroco, J. (2010). *Análise Estatística com utilização do SPSS*, 3ª edição. Lisboa: Edições Sílabo.
- Marques, I. (2015). Hipertensão no Hipertiroidismo Felino: estudo de 46 gatos na área do grande Porto. Dissertação de Mestrado da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.
- Mayer-Roenne, B.; Glodstein, R. & Erb, H. (2007). Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Journal of feline medicine surgery*, 9 (2), 124-132
- McLean, J.; Lobetti, R.; Mooney, C.; Thompson P. & Schoeman, J.(2017). Prevalence of and risk factor for feline hyperthyroidism in south Africa. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19 (10), 1103-1109.
- McLean, J; Lobetti, R. & Schoeman, J. (2014). Worldwide prevalence and risk factors for feline hyperthyroidism: a review. *Journal of the South African Veterinary*, 85(1), 6 pages. doi:<https://doi.org/10.4102/jsava.v85i1.1097>
- McLoughlin, M.; DiBartola, S.; Birchard, S. & Day, D. (1993). Influence of systemic nonthyroidal illness on sérum concentrations of thyroxine in hyperthyroid cats. *Journal of the american animal hospital association*, 29 (3), 227-234
- Medrano, R. & Hua, H. (2016). Advances in Thyroid Hormones Function Relate to Animal Nutrition. *Annals of Thyroid Research*, 2 (1), 45-52.
- Melendez, L.; Yamka, R.; Forrester, S. & Burris, P. (2011). Titration of dietary iodine for reducing serum thyroxine concentrations in newly diagnosed hyperthyroid cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 16, 683
- Mensching D.; Slater, M.; Ferguson, D. & Beasley, V. (2012). The feline thyroid gland: a model for endocrine diruption by poly-brominated dephenyl ethers. *Journal of toxicology and enviromental health Part A*, 75 (4), 201-212

Merryman, J.; Buckles, E. & Bowers, G. (1999). Overexpression of c-ras in hyperplasia and adenomas of the feline thyroid gland: an immunohistochemical analysis of 34 cases. *The American college of Veterinary pathologists*, 36 (2), 117-124.

Milner, R.; Channel, C.; Levy, J. & Schaer, M. (2006). Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 cases (1996-2003). *Journal of the american veterinary medical association*, 228, 559-563.

Moise, N. & Dietze, A. (1986). Echocardiographic, electrocardiographic, and radiographic detection of cardiomegaly in hyperthyroid cats, *American Journal of Veterinary Research*, 47(7), 1487-1494.

Mooney, C & Peterson, E. (2012). Feline hyperthyroidism. In C. Mooney & E. Peterson (Eds.). *BSAVA Manual of canine and feline endocrinology* (4th Ed). (pp. 92-111). Gloucester: BSAVA.

Mooney, C. (2010). Hyperthyroidism. In S. Ettinger & Feldman (Eds.), *Veterinary Internal Medicine: diseases of the dog and the cat* (7th ed.). (pp 1761-1779). Riverport Lane: Saunders Elsevier.

Mooney, C.; Little, C. & Macrae, A. (1996). Effect of illness not associated with the thyroid gland on sérum total and free thyroxine concentratios in cats. *Journal of the american veterinary association*, 208 (12), 2004-2008

Moura, P.; Vidal, F. (2011). Transdução de sinais: uma revisão sobre proteína G. *Scientia Medica*, 21 (1), 31-36.

Naam, E.; Kirpensteijn, J.; Kooistra, H. & Peeters, M. (2006). Results of thyroidectomy in 101 cats with hyperthyroidism. *Veterinary surgery*, 35, 287-293.

Neelis, D.; Mattoon, J. & Nyland, T. (2015). Neck. In J.S. Mattoon & T.G. Nyland (Eds.) *Small animal diagnostic ultrasound* (3rd Ed.), pp 155-187

Neiger, R (2005). Feline Hyperthyroidism. In 50° Congresso Nazionale Multisala SCIVAC, Rimini, Italia, 27-29 Maio.

Nelson, R. (2015). Distúrbios Endócrinos. In Nelson & Couto (Eds), *Medicina Interna de Pequenos Animais* (5ª Ed.). (pp 713-863). Brasil: Elsevier.

Nemzek, J.; Kruger, J.; Walshaw, R. & Hauptman, J. (1994). Acute onset of hypokalemia and muscular wekness in four hyperthyroid cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 205 (1), 65-68

Nguyen,L.; Arseven, O.; Gerber, H; Stein, B.; Jameson, J. & Kopp, P. (2002). Clonnig of the cat TSH receptor and evidence against na autoimmune etiology of feline hyperthyroidism. *Endocrinology*, 143 (2), 395-402.

Nieckarz, J. & Daniel, G. (2001). The effect of methimazole on thyroid uptake of pertechnetate and radioiodine in normal cats. *Veterinary radiology and ultrasound*, 42 (5), 448-457.

Norworthy, G.; Adams, V.; McElhanney, M. & Milios, J. (2002). Palpable thyroid and parathyroid nodules in asymptomatic cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 4 (3), 145-151

Olczak, J.; Jones, B.; Pfeiffer, D.; Squires, R.; Morris, R. & Markwell, P. (2005) Multivariate analysis of risk factors for feline hyperthyroidism in New Zealand. *New Zealand veterinary jornal* 53 (1), 53-58

Olson, J. (2001). Hyperthyroidism. In Lappin (Ed) *Feline internal medicine secrets* (2nd Ed). Philadelphia: Hanley & Belfus, 53, 383-387.

Paepe, D.; Smets, P.; van Hoek, I.; Saunders, J; Duchateau, L. & Daminet, S. (2008). Within- and betweenexaminer agreement for two thyroid palpation techniques in healthy and hyperthyroid cats. *Journal of feline medicine and surgery* , 10(6), 558-565

Parker, V.; Gilor, C. & Chew, D. (2015). Feline Hyperparathyroidism: pathophysiology, diagnosis and treatment of primary and secondary disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17, 427-439.

Peterson, M. & Broome, M. (2016). Thyroid scintigraphy findings in 2096 cats with hyperthyroidism. *American college of veterinary radiology*, 0, 1-12

Peterson, M. (2012). Hyperthyroidism in cats – what’s causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14, 804–818.

Peterson, M. (2013). More than just T₄: Diagnostic testing for hyperthyroidism on cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 15, 765-777.

Peterson, M. (2014). Feline Hyperthyroidism: an animal model for toxic nodular goiter. *Journal of Endocrinology*, 223 (2), T97-T114.

Peterson, M.; Broome, M. & Rishniw, M. (2016). Prevalence and degree of thyroid pathology in hyperthyroid cats increases with disease duration: a cross-sectional analysis of 2096 cats referred for radioiodine therapy. *Jornal of feline medicine and surgery*, 18, 92-103.

Peterson, M.; Graves, T. & Cavanagh, I. (1987) Serum thyroid hormone concentrations fluctuate in cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1, 142-146

Peterson, M.; Kintzer, P. & Hurvitz, A. (1988) Methimazole treatment of 262 cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2, 150-157.

Peterson, M.; Livingston, P. & Brown, R. (1987). Lack of circulating thyroid stimulating immunoglobulins in cats with hyperthyroidism. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 16 (3-4), 277-282

Peterson, M.; Melian, C. & Nichols, R. (2001). Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, (218), 529-536.

Peterson, M.; Varela, F.; Rishniw, M. & Polzin, D. (2018). Evaluation of sérum symmetric dimethylarginine concentration as a marker for masked chronic kidney disease in cats with hyperthyroidism. *Journal of veterinary internal medicine*, 32, 295-304

Polzin, D.; Osborne, C. & Ross, S. (2005). Chronic kidney disease. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of veterinary internal medicine – Volume 2*. (6th ed.). (pp. 1756-1785). St. Louis: Saunders.

Polzin, D.; Osborne, C.; Ross, S. & Jacob, F. (2000). Dietary management of feline chronic renal failure: where are we now? In what direction are we headed?. *Journal of Feline Medecine and Surgery*, 2, 75–82.

Radlinsky, M. (2007). Thyroid Surgery in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37, 789-798.

Rand, S.; Kinnaird, E.; Baglioni, A.; Blackshaw, J. & Priest, J. (2002). Acute stress hyperglycemia in cats associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *Journal of veterinary internal medicine*, 16 (2), 123-132

Reusch, C. & Tomsa, K. (1999). Serum fructosamine concentration in cats with overt hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215 (9), 1297-1300

Ribeiro, M. (2016). Principais comorbilidades no hipertiroidismo felino: estudo de 37 casos na área da Grande Lisboa. Dissertação de Mestrado da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

Rijnberk & Kooistra (2010). Thyroids. In Rijnberk & Kooistra (Eds). *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats: An Illustrated Text, Second, Revised and Extended Edition*. (pp 55-91). Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG.

Robertson, J. (2017). *A Practical Approach to Using the IRIS CKD Guidelines and the IDEXX SDMA®: Test in Everyday Practice*. Hill's Global Symposium 2017.

Ross, S.; Osborne, C.; Polzin, D.; Kirk, C.; Lowry, S. & Koehler, L. (2006). Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229, 949–57.

Sabatino, B.; Rohrbach, B.; Armstrong, P. & Kirk, C. (2013). Amino acid, iodine, selenium and coat color status among hyperthyroid Siamese and age-matched control cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 27 (5), 1049-1055

Sangster, J.; Panciera, D. & Abbott, J. (2013). Cardiovascular effects of thyroid disease. *Compendium*, 35 (7), E1-E10

Scarlett, J.; Moise, N. & Rayl, J. (1988). Feline hyperthyroidism: a descriptive and case-control study. *Preventive veterinary medicine*, 6 (4), 295-309.

Schaafsma, I.; Pollak, Y. & Barthez, P. (2006). Effect of four sedative and anesthetic protocols on quantitative thyroid scintigraphy in euthyroid cats. *American journal of veterinary research*, 67 (8), 1362-1366

Schenck, P. (2005). Effect of diet on development of feline hypothyroidism. Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference Jan. 8-12, 2005, Orlando, Florida.

Scott-Moncrieff, J. (2015a). Feline Hyperthyroidism. In E. Feldman, R. Nelson, C. Reusch, J. Scott-Moncrieff & E. Behrend (Eds), *Canine & Feline Endocrinology* (4th Ed.). (pp 136-195). St. Louis, Missouri: Elsevier.

Scott-Moncrieff, J. (2015b). Hypothyroidism. In E. Feldman, R. Nelson, C. Reusch, J. Scott-Moncrieff & E. Behrend (Eds), *Canine & Feline Endocrinology* (4th Ed.). (pp 77-135). St. Louis, Missouri: Elsevier.

Spalla, I., Locatelli, C., Riscuzzi, G., Santagostino, S., Cremaschi, E. & Brambilla, P. (2016). Survival in cats with primary and secondary cardiomyopathies, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18, 501-509.

Stegeman, J.; Graham, P. & Hauptman, J. (2003). Use of recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyrotropin-stimulation testing of euthyroid cats. *American journal of veterinary research*, 64 (2), 149-152

Syme, H. (2007). Cardiovascular and Renal Manifestations of Hyperthyroidism, Veterinary. *Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37, 723-743.

Taylor, S.; Sparkes, H.; Briscoe, K.; Carter J.; Sala, S.; Jepson, R.; Reynolds, B. & Scansen, B. (2017). ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of hypertension in cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 19, 288-303

Thoday, K. & Mooney, C. (1992). Historical, clinical and laboratory features of 126 hyperthyroid cats. *The veterinary record*, 131 (12), 257-264

Thompson, J. (2004). Management of hypertension in a geriatric cat. *Canadian Veterinary Journal*, 45(5), 427-429.

Tolbert, K.; Brown, H.; Rakich, P.; Randlinsky, M. & Ward, C. (2009). Dermoid cysts presenting as enlarged thyroid glands in a cat. *Journal of feline medicine and surgery*, 11 (8), 717-719.

Tolbert, M. & Ward, C. (2010). Feline thyroid storm: Rapid recognition to improve patient survival. *Compendium (Yardley, PA)*, 32 (12), E2

Tomsa, K.; Glaus, T.; Kael, G.; Pospischil, A. & Reusch, C. (2001). Thyrotropin-releasing hormone stimulation test to assess thyroid function in severely sick cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 15 (2), 89 -93

Trepanier, L.; Hoffman, S.; Kroll, M.; Rodan, I. & Challoner, L. (2001). Efficacy and safety of once versus twice daily administration of methimazole in cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 222,954-958.

Van Hoek, I.; Hesta M. & Biuorge, V. (2014). A critical review of food-associated factors proposed in the etiology of feline hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1-11.

Vaske, H.; Schermerhorn, T. & Grauer, G. (2016). Effects of feline hyperthyroidism on kidney function: a review. *Journal of feline medicine and surgery*, 18 (2), 55-59

Vaske, H.; Schermerhorn, T.; Armbrust, L. & Grauer, G. (2014). Diagnosis and management of feline hyperthyroidism: current perspectives. *Veterinary medicine: research and report*, 5, 85-96

Volckaert, V.; Vandermeulen, E.; Daminet, S.; Sauders, J. & Peremans, K. (2016). Hyperthyroidism in cats. Part I: Anatomy, physiology, pathophysiology, diagnosis and imaging. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 85, 255-264.

Wagner, T.; Fuentes, V.; Payne, J.; Mcdermott, N. & Brodbelt, D. (2010) Comparison of auscultatory and echocardiographic findings in healthy adult cats, *Journal of veterinary Cardiology*, 12, 171-182.

Wakeling, J.; Elliot, J. & Syme, H. (2011). Evaluation of predictors for the diagnosis of hyperthyroidism in cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 25, 1057-1065

Wakeling, J.; Everard, A.; Brodbelt, D.; Elliot J. & Syme, H. (2009). Risk factors for feline hyperthyroidism in the UK. *Journal of Small Animal Practice* 50, 406-414

Wakeling, J.; Moore, K.; Elliot, J. & Syme, H. (2008). Diagnosis of hyperthyroidism in cats with mild chronic kidney disease. *Journal of small animal practice*, 49 (6), 287-294

Wang, W.; Li, C.; Summer, S.; Falk, S. & Schrier, R. (2007). Polyuria of thyrotoxicosis: down regulation of aquaporin in water channels and increased solute excretion. *Kidney International*, 72 (9), 1088-1094

Ward, C. (2007). Feline thyroid storm. *The veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 37 (4), 745-754

Ward, C.; Windham, W. & Dise, D. (2010). Evaluation of activation of G proteins in response to thyroid stimulating hormone in thyroid gland cells from euthyroid and hyperthyroid cats. *American Journal of Veterinary Research*, 71 (6), 643-648.

Wedekind, K.; Blumer, M.; Huntington, C.; Spate, V. & Morris, J. (2010). The feline iodine requirement is lower than the 2006 NRC recommended allowance. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 94 (4), 527-539

Weichselbaum, R.; Feeney, D. & Jessen, C. (2005). Relationship between selected echocardiographic variables before and after radioiodine treatment in 91 hyperthyroid cats. *Veterinary radiology & ultrasound: the official journal of the American college of veterinary radiology and the international veterinary radiology association*, 46 (6), 506-513

Wells, A.; Long, C.; Hornof, W.; Goldstein, R.; Nyland, T.; Nelson, R. & Feldman, E. (2001). Use of percutaneous ethanol injection for treatment of bilateral hyperplastic thyroid nodules in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218 (8), 1293-1297.

White H.; Freeman, L.; Graham, P.; Mohony, O.; Hao, Q. & Court, M. (2004). Effect of dietary soy on serum thyroid hormone concentrations in healthy adult cats. *American journal of veterinary research*, 65 (5), 586-591

Williams, T.; Elliot, J. & Syme, H. (2012). Calcium and phosphate homeostasis in hyperthyroid cats: associations with development of azotemia and survival time. *Journal of small animal practice*, 53 (10), 561-571

Williams, T.; Elliot, J.; Berry, J. & Syme, H. (2013). Investigation of the pathophysiological mechanism for altered calcium homeostasis in hyperthyroid cats. *Journal of small animal practice*, 54(7) , 367-373

Williams, T.; Peak, K.; Brodbelt, D.; Elliott, J. & Syme, H. (2010). Survival and development of azotemia after treatment of hyperthyroidism cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 24, 863-869

Wisner, E.; Théon, A.; Nyland, T. & Hornof, W. (1994). Ultrasonographic examination of the thyroid gland of hyperthyroid cats: comparison to ^{99m}Tc scintigraphy. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 35 (1), 53-58.

a) Anexo 1 - Diagnósticos diferenciais do hipertiroidismo felino

Tabela 2. Diagnósticos diferenciais do hipertiroidismo felino (adaptado de Scott-Moncrieff, 2015)

Diagnóstico diferencial	Sinais clínicos
Doenças endócrinas	
Diabetes mellitus	PU/PD, polifagia, perda de peso
Hiperadrenocorticismo	PU/PD, polifagia, perda de peso
Diabetes insipidus	PU/PD, perda de peso moderada
Acromegália	PU/PD, polifagia
Doença renal	PU/PD, anorexia, perda de peso
Doença cardíaca	
Cardiomiopatia hipertrófica	Dispneia, perda de peso, taquicardia, sopro cardíaco, arritmia
Cardiomiopatia congestiva	
Arritmia idiopática	
Doença gastrointestinal	
Insuficiência pancreática exócrina	Perda de peso, polifagia, volume fecal aumentado
Doença inflamatória (IBD), neoplasia	Diarreia, vômito, anorexia, perda de peso crônica
Doença pulmonar	Dispneia, respiração ofegante

Legenda: PU – Poliúria; PD – Polidipsia; IBD – Inflamação intestinal crônica

- b) Anexo 2 - Abordagem ao diagnóstico do gato com (figura 13) e sem (figura 14) sintomatologia de hipertireoidismo

Figura 13. Abordagem ao diagnóstico do gato com sintomatologia de hipertireoidismo (adaptado de Peterson, 2013).

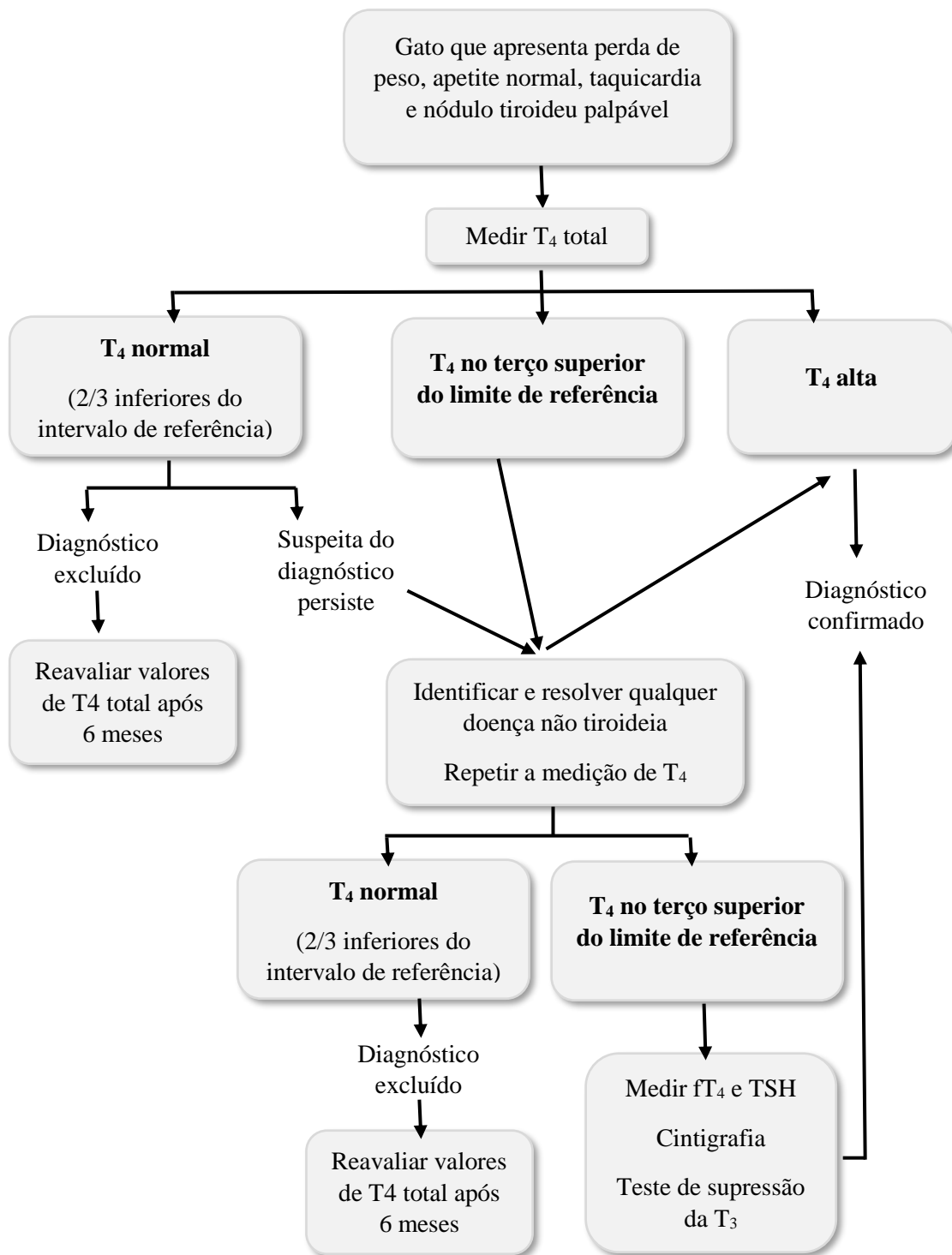
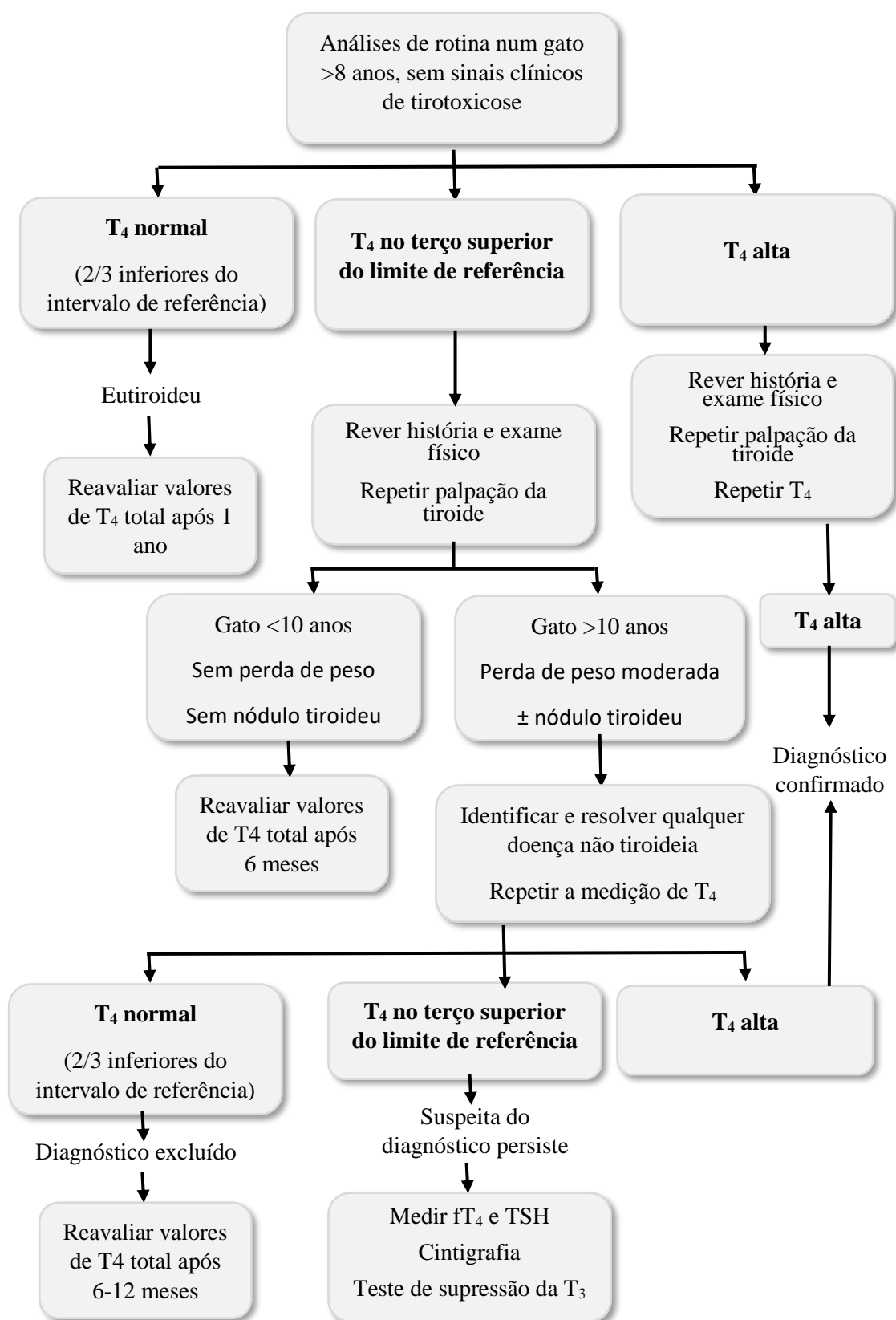









Figura 14. Abordagem ao diagnóstico do gato sem sintomatologia de hipertiroidismo (adaptado de Peterson, 2013).



c) Anexo 3 - Estadiamento da doença renal crónica

Figura 12. Estadiamento da doença renal crónica (Retirado Robertson, 2017)

					
		Stage 1 No azotemia	Stage 2 Mild	Stage 3 Moderate	Stage 4 Severe
Creatinine in mg/dL Stage based on stable creatinine	Canine	< 1.4	1.4–2.0	2.1–5.0	> 5.0
	Feline	< 1.6	1.6–2.8	2.9–5.0	> 5.0
 SDMA in µg/dL  Consider understaged based on creatinine		> 14	> 14	Moderately increased	Markedly increased
			≥ 25		
					≥ 45
UPC ratio Substage based on proteinuria	Canine	Nonproteinuric <0.2	Borderline proteinuric 0.2–0.5	Proteinuric >0.5	
	Feline	Nonproteinuric <0.2	Borderline proteinuric 0.2–0.4	Proteinuric >0.4	
Systolic blood pressure in mm Hg Substage based on blood pressure		Normotensive <150			
		Borderline hypertensive 150–159			
		Hypertensive 160–179			
		Severely hypertensive ≥180			

 SDMA = IDEXX SDMA™ Test
See iris-kidney.com for more detailed staging, therapeutic, and management guidelines.

d) Anexo 4 - Comportamento da variável ALT (gráfico 1), da variável FAS (gráfico 2) e da variável ureia (gráfico 3) de acordo com o valor máximo de referência

Gráfico 1. Comportamento da variável ALT de acordo com o valor máximo de referência.

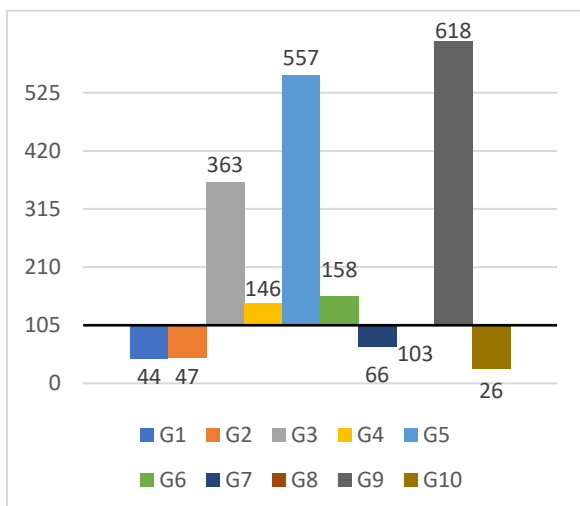


Gráfico 2. Comportamento da variável FAS de acordo com o valor máximo de referência.

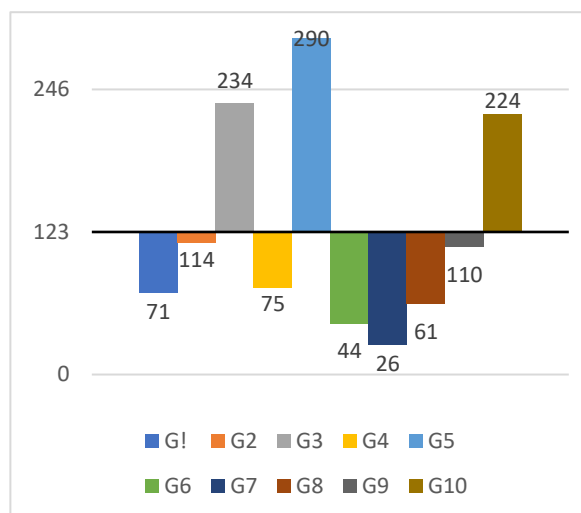
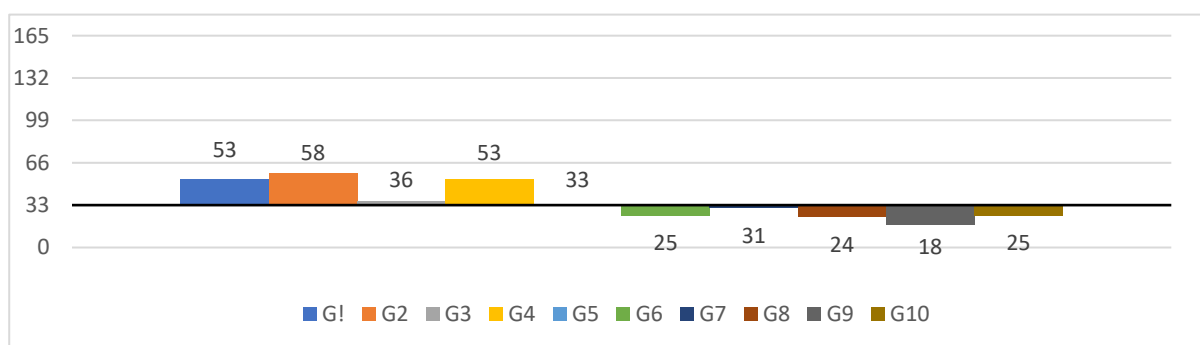


Gráfico 3. Comportamento da variável ureia de acordo com o valor máximo de referência.



- e) Anexo 5 - Evolução dos valores de ALT dos gatos com valores patológicos entre o diagnóstico e a 1ª reavaliação (gráfico 5) e Boxplot representativa da comparação dos valores patológicos da ALT (gráfico 6).

Gráfico 5. Evolução dos valores de ALT dos gatos com valores patológicos entre o diagnóstico e a 1ª reavaliação com aplicação de teste de Wilcoxon para amostras emparelhadas para averiguação de diferenças estatisticamente significativas entre os dois momentos.

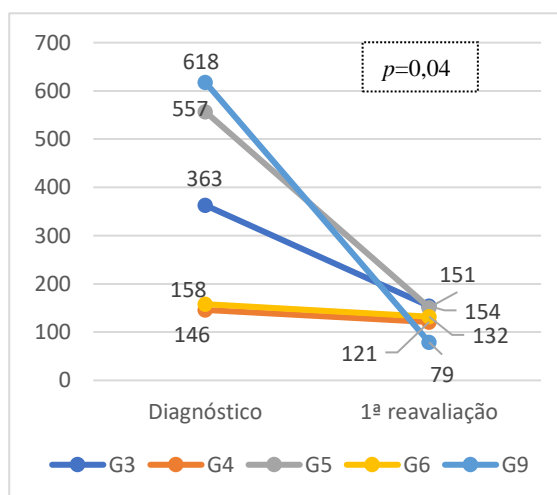


Gráfico 6. Boxplot representativa da comparação dos valores patológicos da ALT entre o diagnóstico e a 1ª reavaliação do segundo momento.

